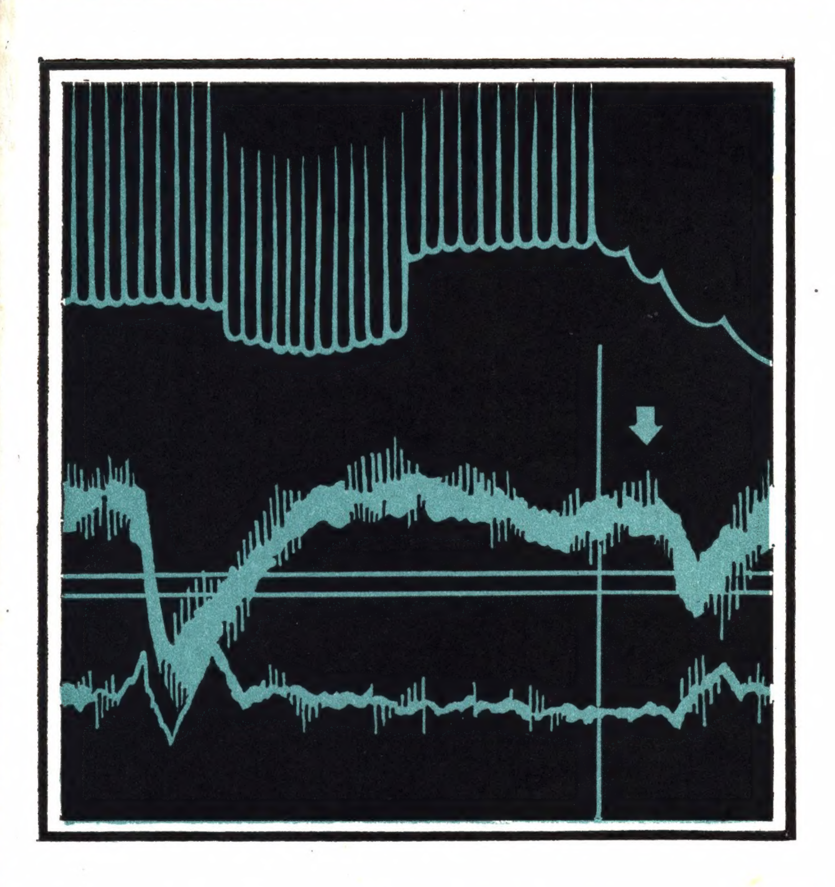
В. А. БАРАБОЙ

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ФЕНОЛЫ И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

Серия «От молекулы до организма»

В. А. БАРАБОЙ

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ФЕНОЛЫ И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

Москва 1984

Б 24 Б а р а б о й В. А. **Растительные фенолы и здоровье человека. М.: Наука, 1984. 160 с.**

В книге всесторонне рассматриваются закономерности и механизмы биологического действия фенольных соединений — обширной группы органических веществ, повсеместно распространенных в растительном мире. Выполняя наряду с белками, нуклеиновыми кислотами, углеводами и другими соединениями важные функции в растительных клетках и тканях, фенолы в составе пищевых продуктов, а также разнообразных лекарственных средств народной и современной медицины поступают в организм человека и оказывают заметное воздействие на работу различных органов.

Книга рассчитана на врачей, биологов и биохимиков.

20.1

Ответственный редактор

доктор биологических наук
профессор
М. Н. ЗАПРОМЕТОВ

Вилен Абрамович Барабой

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ФЕНОЛЫ И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Утверждено к печати редколлегией серии
научно-популярных изданий Академии наук СССР

Редактор издательства Е. Р. Воронцова
Художник В. П. Хлебников
Художественный редактор Н. А. Фильчагина
Технический редактор М. Л. Анучина
Корректоры В. А. Бобров, М. В. Борткова

ИБ № 27731

Сдано в набор 09.01.84. Подписано к печати 02.03.84. Т-05261.
Формат 84×108¹/₃₂. Бум. книжно-журнальная. Гарнитура обыкновенная
Печать высокая. Усл. печ. л. 8,4. Уч.-изд. л. 9,4. Усл. кр. отт. 8,72.
Тираж 39 000 экз. Тип. зак. 3560. Цена 60 коп.

Издательство «Наука» 117864 ГСП-7, Москва, В-485, Профсоюзная ул., 90
2-я типография издательства «Наука»
121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 10

Б $\frac{2001040000-155}{042(02)-84}$ 284-84-II

ВВЕДЕНИЕ

Основные классы органических соединений: белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, жиры, а также необходимые для жизни минеральные соли и микроэлементы изучаются глубоко и всесторонне. Сотни тысяч страниц кропотливых наблюдений, бесчисленные эксперименты, надежды и разочарования тысяч исследователей, споры и дискуссии, ошибки и открытия — вот что скрыто за лаконичными строками учебников по биохимии.

Белки, состоящие из углерода, водорода, кислорода, азота и серы, действительно выполняют важнейшие жизненные функции. Они образуют вместе с жироподобными веществами (липидами) биологические мембраны — основные структуры, из которых построены клетки. Белки-ферменты — основные двигатели, катализаторы обмена веществ — важнейшего жизненного процесса. Белки-гормоны — это средства регулирования и управления в машине жизни. Есть в организме белки сократительные, они работают в скелетных мышцах, осуществляют движение ворсинок, продвижение пищевого комка по пищеварительному тракту; белки транспортные, они переносят на поверхности своих огромных молекул многие жизненно важные вещества; белки-антитела — крошечные защитники нашего внутреннего мира от посягательств невидимых врагов — бактерий и вирусов. Нет такой формы жизнедеятельности, такого биологического процесса, в котором белки не играли бы первостепенную роль.

Нуклеиновые кислоты, обнаруженные впервые в составе клеточного ядра, стали известны позже белков, а их назначение в организме установлено в полной мере лишь в последние десятилетия. Оно теснейшим образом связано с ролью белков. Крупные молекулы нуклеиновых кислот (самые большие из них состоят из сотен тысяч и даже миллионов атомов углерода, водорода, кислорода и азота) хранят в своих длинных нитях, в последовательности своих атомных группировок наследственную память клеток, информацию о структуре и производстве белков.

Углеводы и жиры устроены значительно проще, и роль

их в организме менее разнообразна. Сгорая в тканях в процессе медленного биологического окисления, они отдают свою энергию на поддержание температуры живого тела, на осуществление процессов биосинтеза нужных ему органических соединений. Жиры и жироподобные вещества входят вместе с белками в состав биологических мембран, на поверхности которых протекают все важнейшие жизненные процессы. Углеводы (они названы так потому, что построены из углерода, водорода и кислорода, причем два последних элемента содержатся в них в том же соотношении, что и в воде, 2 : 1), особенно крупные молекулы полисахаридов, играют роль энергетического запаса (крахмал, гликоген). Некоторые из них, например целлюлоза, входят в состав оболочки растительных клеток, образуют волокна, служат важным опорным материалом в тканях растений.

Строение и жизненная роль витаминов, само их существование стали известны лишь в XX в. Потребность в них невелика, но они необходимы: при их отсутствии или недостатке человек тяжело заболевает и может даже погибнуть от цинги или пеллагры, бери-бери или рахита. Поступая в организм с пищей, витамины обязательно присутствуют в жидкостях тела неизменными или подвергшись обменной активации. Например, витамин B_1 превращается в организме в кокарбоксилазу (дифосфат тиамина), обладающую максимальной активностью.

Водорастворимые витамины B_1, B_2, B_6, B_{12}, PP, H, фолиевая (B_c) и пантотеновая (B_3) кислоты играют в организме роль коферментов. Это своего рода набор стандартных инструментов, с помощью которых ферментные белки выполняют свои каталитические функции: разрезают или соединяют молекулы, переносят группы атомов от молекул одного вещества к другому, ускоряют течение определенных обменных реакций.

Жирорастворимые витамины (A, D, E, K) входят в состав биологических мембран — основного структурного элемента клеток. Состоят мембраны из двойного слоя липидных (жироподобных) молекул, липидного «моря», в котором «плавают», подобно айсбергам, белковые частицы. Мембраны разделяют клетку на отсеки, выполняющие разные функции; осуществляют перенос молекул, ионов, электрических зарядов, основные реакции обмена веществ. Жирорастворимые витамины стабилизируют структуру мембран, защищают их от окислительного разрушения, обеспечивают нормальную работу мембранных ферментов.

Особняком стоит витамин С; он растворим в жидкостях организма, но коферментной функцией, видимо, не обладает. Как и жирорастворимые витамины, он обладает антиокислительной активностью, но не входит в состав мембран, а в составе биологических жидкостей организма омывает их поверхность.

К середине XX в. пора великих открытий в области изучения химического состава и строения органических веществ, казалось, миновала. Биохимики устремились в погоню за микроэлементами — веществами, присутствующими в живых тканях в исчезающе малых количествах, изучая их роль как кофакторов ферментативного катализа, ускорителей или замедлителей реакций обмена веществ.

Но есть, оказывается, большой и разнообразный класс органических соединений, биологическая роль которых далеко еще не выяснена. Это фенольные соединения. О них-то и пойдет речь в книге.

Их много, этих веществ. Они встречаются в каждом растении, в каждой клетке их тела, в корнях и листьях, в плодах и коре — везде, где их ищут ученые. Из растений выделено несколько тысяч фенолов, и список этот продолжает расти. На долю фенольных соединений приходится до 2—3% массы органического вещества растений, а в некоторых случаях — до 10% и даже более. Конечно, такие распространенные и многочисленные органические вещества должны выполнять какие-то важные, необходимые жизненные функции.

Нельзя сказать, что о роли фенольных соединений растений ничего не известно. Исследования в этой области ведутся более 100 лет, и в последние десятилетия сделано особенно много. Но очень скоро выяснилось странное обстоятельство. Белки и нуклеиновые кислоты, углеводы и липиды содержатся в тканях как растений, так и животных, содержатся примерно в одинаковых или близких соотношениях. Они построены по единому плану, состоят из одних и тех же исходных элементов (аминокислот, нуклеотидов, жирных кислот, моносахаридов). В пищеварительном тракте травоядных растительная пища расщепляется на такие универсальные простые компоненты, входящие в состав собственных органических соединений этих животных, а затем и плотоядных. Причем удается проследить судьбу одних и тех же веществ на протяжении всей биологической цепи, от растений до животных и человека, и функции этих веществ на разных участках цепи у раз-

ных видов, классов и типов организмов оказываются примерно одинаковыми и даже аналогичными.

Совершенно иначе обстоит дело с фенольными соединениями. С их обилием и разнообразием в растительном мире резко контрастирует присутствие в тканях животных и человека лишь немногочисленных представителей фенольного «царства», содержащихся к тому же в очень малых, даже ничтожных, количествах. И несмотря на наличие близкого сходства химической структуры растительных и животных фенолов, никому еще не удалось совершенно уверенно и надежно доказать, что между ними существует такая же преемственная связь, как между растительными и животными белками или углеводами. Попытки проследить (с помощью метода меченых атомов или других современных научных методик) за судьбой фенольных соединений растительной пищи в организме животных и человека дали один и тот же результат: основная масса растительных фенолов сгорает в теле животных до углекислоты и воды, подобно тому как ведут себя углеводы или жиры.

Но является ли роль углеводов чисто энергетической или какая-то их часть все же используется при биосинтезе животных фенолов? Окончательного ответа на этот вопрос еще нет.

Какова же функция растительных фенолов в организме животных и человека, куда они постоянно поступают с пищей? Попытаемся ответить на этот вопрос на страницах книги.

ВИТАМИН Р — ФАКТЫ И ГИПОТЕЗЫ

Первые научные представления о физиологической роли растительных фенольных соединений в организме животных и человека возникли в годы, непосредственно предшествующие началу второй мировой войны, благодаря трудам выдающегося венгерского биохимика Альберта Сент-Дьердьи. Это было начало расцвета учения о витаминах. В 1928 г. ему удалось выделить в чистом виде витамин С; его молекула ($C_6H_8O_6$), как выяснилось, состоит из шести атомов углерода, за что новорожденный витамин получил название гексуроновой кислоты. Болезнь недостаточности витамина С — цингу, или скорбут, успешно лечили лимонным соком, венгерским красным перцем. Новый кристаллический препарат тоже лечил скорбут, почему вскоре и был переименован в аскорбиновую кислоту. Достаточно было 1 мг аскорбиновой кислоты в сутки, чтобы защитить от скорбута морскую свинку. Но разница все же была: излечивая основные проявления цинги у людей и свинок, этот витамин не вполне устранял болезненную кровоточивость, хрупкость сосудов, тогда как растительные соки излечивали полностью.

Пришлось прийти к выводу, что лимонный сок, красный перец содержат, кроме аскорбиновой кислоты, еще какие-то вещества, недостаток которых ведет к кровотечениям. Значит, она — не единственный витамин, а скорбут — не простой, а комбинированный авитаминоз?

ВИТАМИН ПРОНИЦАЕМОСТИ?

Коллектив ученых, на счету которых было уже открытие и выделение витамина С, в 1936 г. устремился на поиски нового витамина. Сначала из красного перца и лимона были получены экстракты, практически свободные от аскорбиновой кислоты; с их помощью удалось устранить присущую скорбуту повышенную проницаемость и хрупкость капилляров кожи (не устраняемую кристаллической аскорбиновой кислотой). Из 200 кг лимонов путем экстракции метиловым спиртом и осаждения солями свинца и ба-

рия удалось получить 2 г светло-желтого полукристаллического порошка, получившего название цитрина.

Уже на этой стадии исследований, не дожидаясь получения действующего начала экстрактов, Сент-Дьердьи дал название новому веществу «витамин Р». Выбор буквы связан был с тем, что с нее начинаются два слова, имевшие прямое отношение к новорожденному: paprika — венгерский красный перец и permeability — проницаемость. Русский эквивалент этого английского слова также начинается с этой буквы.

А работы по выделению действующего начала из лимонного экстракта (цитрина) продолжались. В. Брукнер и А. Сент-Дьердьи в 1937 г. установили, что в цитрине содержатся кристаллы двух веществ. Они получили название «гесперидин» и «эриодиктиол». В том же году С. Зилва получил чистый препарат гесперидина, но не смог подтвердить его лечебного действия при скорбуте. Не смогли повторить опытов Сент-Дьердьи и некоторые другие авторы.

Новорожденный оказался беспокойным и ни на кого не похожим членом семейства витаминов. Во-первых, выяснилось довольно скоро, что свойствами витамина Р (т. е. способностью предотвращать и лечить патологически повышенную хрупкость капилляров) обладает не одно и не два вещества, а целая группа соединений растительного происхождения, довольно разнообразной химической структуры. Причем в комплексе они действуют сильнее, чем каждое вещество в отдельности. Гесперидин, например, бесспорно обладал капилляроукрепляющим действием. Но лимонный сок или полученный из него комплексный препарат цитрин был в этом смысле значительно эффективнее.

Во-вторых, стало ясно, что недостаток нового витамина не приводит к развитию столь тяжелого и опасного заболевания, как скорбут или рахит, полиневрит или пеллагра. Клиническая картина авитаминоза Р, как показали в 1939—1948 гг. Х. Скарборо и Н. Бахарах, довольно скудна и, по существу, сводится все к той же повышенной хрупкости капилляров. Описанные в работах этих авторов также ревматоидные боли в суставах другими учеными не были подтверждены. Даже при длительном Р-авитаминозе, как было установлено в опыте на морских свинках, кровоизлияния в кожу сохраняли точечный характер и не приводили к столь тяжким осложнениям, какие характерны для скорбута. Лечение скорбута одним цитрином оказалось неэффективным.

Тем не менее исследования нового витамина продолжались. Много было неясного в новой области исследований. Мнения ученых расходились практически по всем вопросам, но капилляроукрепляющий эффект цитрина был более или менее бесспорным, и врачи с радостью стали использовать этот препарат для лечения больных с самыми различными проявлениями кровоточивости, благо безвредность витамина была установлена, а присутствие его в растительной пище, во фруктах и овощах служило в этом смысле дополнительной гарантией. Английский офтальмолог В. Мэтьюсон в 1944 г. сообщил об успешном лечении больного, у которого после лучевого лечения множественной миеломы костей черепа развилось тяжелое кровоизлияние с отслойкой сетчатки. Под влиянием лечения цитрином удалось добиться прекращения кровотечений не только в области сетчатки глаза, но и из носа и мочевого пузыря. Перерыв в курсе лечения вызвал возобновление кровотечений, а после возобновления терапии цитрином кровотечения удалось прекратить окончательно.

Кровоточивость — характерный признак лучевой болезни. После взрывов американских атомных бомб над японскими городами проблема лечения этого нового бича XX в. приобрела особую актуальность. Американские ученые Е. Рекерс и Дж. Филд в 1948 г. воспроизвели на 50 собаках картину лучевой болезни в результате их облучения в дозе 350 Рентген. Лечение рутином (новым препаратом витамина Р), начатое еще за неделю до облучения и продолжавшееся после него, привело к снижению смертности собак с 64 до 12%, а число и площадь кровоизлияний во много раз уменьшились. Все это обнадеживало.

Появились первые сообщения об успешном лечении витамином Р явлений кровоточивости (так называемого геморрагического синдрома) при различных сосудистых и аллергических заболеваниях, болезнях крови, при кровотечениях, вызванных передозировкой антикоагулянтов, при сахарном диабете, болезнях кожи и т. п. Конечно, эти примеры удачного лечения витамином Р различных по своей природе нарушений целости сосудов не имели ничего общего с собственно витаминным действием — восполнением потребности организма в недостающих ему веществах. Но лечебная эффективность нового витамина вызвала повышенный интерес к его природе, свойствам, механизмам действия.

Так растительные фенольные соединения (а препараты витамина Р имели фенольную структуру) стали объек-

том серьезного изучения фармакологов и врачей. Вскоре оно вышло за рамки исследования только Р-витаминного, капилляроукрепляющего действия. Растительные фенолы — эти старые знакомые специалистов по физиологии и биохимии растений, служившие обычно досадной помехой при работе с ферментами, при выделении и очистке белков,— оказались носителями целого ряда неожиданных, удивительных и полезных свойств. О химическом строении этих соединений, их роли в растениях, поведении в организме животных и человека, об их токсичности и механизмах действия, о применении в качестве лечебных средств при самых разных формах патологии — обо всем этом пойдет речь в последующих главах книги.

А пока попытаемся разобраться в том, что же такое витамин Р, как решает его многочисленные проблемы современная наука.

ПРОБЛЕМА ВИТАМИНА Р СЕГОДНЯ

За последние 30 лет учеными разных стран мира выделено из растительного материала, очищено и изучено свыше 3000 соединений весьма разнообразной химической структуры и принадлежащих к тем или иным классам фенольных соединений. И оказалось, что значительная их часть, несколько сот веществ, при введении в организм животных и человека в той или иной степени проявили капилляроукрепляющую активность, т. е. по логике вещей должны быть отнесены к числу препаратов витамина Р.

Ничего подобного наука витаминология до сих пор не знала. Если сотни соединений достаточно разнообразного строения оказывают аналогичное действие на организм, не означает ли это, что фактически действующей является лишь какая-то небольшая общая часть структуры их молекул? Тогда разнообразие препаратов витамина Р можно было бы рассматривать как кажущееся, мнимое, как обширный выбор провитаминов, из которого организм выбирает или синтезирует нужное ему «жемчужное зерно».

Специальные исследования показали, что такая характерная группировка атомов, присущая подавляющему большинству Р-витаминных препаратов, действительно существует. Это фенольная конфигурация атомов. Однако среди выделенных из растительного материала было найдено немало веществ, в молекулах которых эти «магические» конфигурации атомов присутствовали, а Р-витаминной активности не было.

Введение животным некоторых фенольных соединений, так сказать, в чистом виде, в форме очищенных препаратов не дало не только максимального капилляроукрепляющего эффекта (как можно было ожидать на основании опыта применения других провитаминов и витаминов), но оказалось вообще неэффективным... Это означало крах провитаминной гипотезы, пытавшейся объяснить разнообразие структур Р-витаминных фенолов и свести его «к одному знаменателю». Витамину Р удалось, таким образом, отстоять свою уникальность в мире витаминов.

Так, может быть, это вообще не витамин? Быть может, роль растительных фенольных соединений в жизни животных и человека иная, не укладывающаяся в рамки понятия о витамине? Обратимся вновь к признакам, характеризующим витамины. О них уже шла речь выше. Во-первых, растительные фенолы, как и другие витамины, представляют собой низкомолекулярные органические соединения, не синтезируемые в организме человека и необходимые для его нормальной жизнедеятельности, поступающие в него извне с пищей. То обстоятельство, что они не содержат в своей структуре аминогрупп и вообще азота, не может рассматриваться как решающее отличие, ибо и некоторые другие витамины, например витамин С, азота не содержат.

Отсутствие четкой картины Р-авитаминоза в определенной мере настораживает в смысле истинности витаминной природы растительных фенолов. И еще более существенно в этом смысле отсутствие ясности в вопросе о том, какая именно часть молекулы вводимых извне Р-витаминных препаратов, в какой форме необходима для организма. Несмотря на настойчивые попытки ученых, разобраться в этом вопросе до конца не удалось.

Далее, всем витаминам присуща высокая биологическая активность; достаточно суточной дозы, исчисляемой миллиграммами и даже микрограммами (витамин B_{12}), чтобы удовлетворить потребность организма в них. В случае витамина Р задача усложняется, ибо отсутствие четкой картины авитаминоза затрудняет определение точной величины суточной потребности в нем. Кроме того, неясность основного вопроса — что именно из структуры фенольных молекул действительно необходимо для организма человека — препятствует установлению величины этой потребности. Поэтому рекомендуемая цифра от 50 до 75 мг в сутки носит в большой мере условный характер.

Превышение ее, даже во много раз, отрицательного значения, видимо, не имеет — явления Р-гипервитаминоза пока никем не наблюдались. Что касается возможного снижения этого норматива, то четких данных для этого нет. Учитывая близкую связь эффектов витаминов С и Р, взаимодействие их молекул, ученые полагают, что и потребность в них примерно одинакова.

Третьим, и важнейшим, доказательством витаминной природы вводимого извне вещества является его (или образующегося в организме его производного продукта) постоянное присутствие в тканях и жидкостях организма, выполнение им определенной и важной биологической функции. Известные нам витамины либо входят в состав примерно ста ферментных систем в качестве коферментов — непременных участников каждого элементарного акта катализа (витамины B_1, B_2, B_6, PP, B_{12}, B_{15} и т. п.), либо являются обязательными элементами структуры биологических мембран (витамины A, D, E, K), либо, наконец, участвуют в ферментативных реакциях окисления — восстановления в качестве донора атомов водорода (витамин С).

А как обстоит дело в этом смысле с витамином Р? К сожалению, многочисленные попытки обнаружить в организме активную форму витамина, выполняющую реальные биохимические функции, пока заканчивались неудачей. Исследования А. Л. Курсанова и М. Н. Запрометова привели к открытию Р-витаминной активности растительных фенолов-катехинов и лейкоантоцианов. Им удалось показать, что эти соединения, отличающиеся наименее окисленной, наиболее восстановленной структурой по сравнению с другими Р-витаминными фенолами, обладают и самой выраженной капилляроукрепляющей активностью.

Казалось бы, именно эти соединения ближе всего стоят к гипотетическому «окончательному» витамину, действующему в условиях животного организма. Однако специальные эксперименты с введением морским свинкам катехинов, меченных радиоактивным изотопом углерода ^{14}C этого предположения не подтвердили. Основная масса введенной метки очень скоро, в первые же часы после введения катехинов, выделялась из организма, главным образом в составе углекислоты выдыхаемого воздуха, но также с мочой и калом.

Разумеется, проследить судьбу каждого меченого атома, каждой группировки введенного фенола в организме животного не удалось. И гипотетическая возможность

того, что какая-то незначительная часть введенного препарата не просто сгорела в организме подобно углеводам, а включилась в какие-то жизненно важные структуры клеток и тканей, все-таки сохраняется. Но вполне убедительных доказательств этого до сих пор нет.

Сент-Дьердьи, «отец» витамина Р, в середине 50-х годов сообщил, что ему удалось выделить из зобной (вилочковой) железы животных вещество, содержащееся там в довольно большом количестве (порядка 0,1 мг на 1 г свежей ткани) и по большинству свойственных ему химических реакций напоминающее Р-витаминные фенолы так называемые флавоноиды. Сент-Дьердьи предполагал, что обнаруженное им флавоноподобное вещество является важной составной частью различных пока еще неизвестных катализаторов и что благодаря его изучению можно лучше понять функцию зобной железы и выделить ее гормон. К сожалению, надежды Сент-Дьердьи не оправдались: хотя функция зобной железы сегодня изучена значительно лучше, чем 20 лет назад, а ее гормон тимозин выделен и даже применяется как лечебное средство (более того, на эту роль претендуют не менее трех разных препаратов, выделенных из железы различными учеными), роль витамина Р в работе этой железы не подтвердилась.

Киевский биохимик Е. Ф. Шамрай обратил внимание на взаимодействие витаминов С и Р как в организме животных, так и в растительных тканях и в пробирке. Оказалось, что в водном растворе фенолы и аскорбиновая кислота взаимно тормозят окисление друг друга. Это привело к предположению, что и в организме животных и человека эти два витамина работают вместе. Сходные взгляды высказали и французские исследователи Парро и Габ, которые сводили биологическую роль витамина Р к защите аскорбиновой кислоты от окисления и даже предлагали на этом основании переименовать витамин Р в витамин C_2. Шамрай пошел дальше, предположив, что в организме из этих двух витаминов синтезируется общий «метаболический фактор» и он-то выполняет в тканях животных и человека какие-то важные биохимические функции. Образованием этого гипотетического фактора можно было объяснить неудачу попыток найти витамин Р в организме. Пытаясь смоделировать образование вне организма такого фактора, Шамрай получил в лабораторных условиях комплексный препарат галловой и аскорбиновой кислот, где они находились

в соотношении 3:1. Препарат (галаскорбин) оказался весьма эффективным, стал успешно применяться при лечении многих заболеваний.

... Но ничего похожего на метаболический фактор, соединяющий структуру и активность витаминов C и P, в животном организме обнаружить не удалось, даже при введении галаскорбина. И эта попытка доказать то, что витамин P не самозванец, а полноправный член семейства витаминов, закончилась неудачей.

Таким образом, приходится констатировать, что соединения растительного происхождения, обладающие капилляроукрепляющим действием и объединяемые термином «витамин P», не удовлетворяют одному из основных требований, обязательных для признания вещества витамином: они не являются постоянным химическим компонентом тканей животных и человека, не содержатся в его жидкостях — крови, лимфе, моче, женском грудном молоке. Неизвестен у человека (вне специальных экспериментальных условий) и P-авитаминоз. Следовательно, выражение «витамин P», строго говоря, не имеет права на жизнь.

Однако и в самых современных руководствах по витаминологии, и в учебниках биохимии упоминается о витамине P. Это не только дань традиции, истории, но и констатация бесспорного факта: растительные фенолы, попадая в животный организм, не только сгорают в нем, подобно углеводам или жирам, до углекислоты и воды, не только проходят пищеварительный тракт транзитом, но и оказывают на этот организм положительное биологическое действие, важнейшим (и пока единственным рассмотренным) проявлением которого является капилляроукрепляющий эффект.

Очевидно, эти вещества следует признать необходимыми биологически активными соединениями; и коль исторически сложившееся общее для них название «витамин P» признано неудачным, нужно дать им другое, более соответствующее реальному положению вещей. Но здесь (как довольно часто бывает) мнения ученых расходятся. Одни предлагают говорить не о витамине P, а только о P-витаминной активности (пищи, фенолов), другие предлагают сохранить за этими веществами название «витаминоподобные» (И. И. Матусис). Американские ученые предложили термин «биофлавоноиды», который удачно соединяет указание на биологическую роль соединений с упоминанием об их структуре. Этот термин довольно ши-

роко распространен в специальной литературе. Но и он не лишен недостатка. Дело в том, что флавоноиды (от латинского flavus — желтый) — желтые пигменты растений — далеко не единственная группа растительных фенолов, обладающих капилляроукрепляющей активностью, и термин «биофлавоноиды» неоправданно ограничивает их число.

Широко распространен также термин — «полифенолы», удачно подчеркивающий роль фенольных гидроксильных групп в биологическом действии Р-витаминных препаратов. Но к полифенолам относится и обширная группа полимерных соединений (дубильных веществ, лигнинов, меланинов, гуминовых кислот), огромные молекулы которых нерастворимы в воде, не гидролизуются (или почти не гидролизуются) пищеварительными соками и оказывают поэтому в основном местное действие. Эти полимерные фенолы практически не оказывают действия на стенку сосудов.

Наиболее точно характеризует существо дела термин «фенольные соединения»; учитывая, что среди них есть и инертные вещества, приходится добавлять «биологически активные». Но и этот термин имеет недостаток: он слишком длинен. В этой книге мы будем пользоваться чаще всего им, но в конечном счете любой из названных терминов может употребляться с учетом свойственных ему недостатков и ограничений.

Итак, вопрос о «витаминности» витамина Р остается открытым, недоказанным. Но констатация этого факта никак не освобождает нас от необходимости разобраться в том, что же такое, собственно, составляет сущность Р-витаминного действия, каким именно способом растительные фенолы уплотняют стенку кровеносных капилляров. Чтобы в этом разобраться, нужно представить себе, как, собственно говоря, оценивается количественно капилляроукрепляющая активность фенольных соединений. Классический метод, употребляющийся уже много лет в разных странах, состоит в том, что капилляры определенного участка кожи человека или подопытного животного подвергаются дозированному давлению. Возникающие точечные кровоизлияния, так называемые петехии, свидетельствуют о том, что приложенное давление достигло пороговой величины. С этой целью пользуются как повышенным давлением (накладывается манжетка, в которую до определенного давления накачивается воздух), так и пониженным — в этом случае на участок кожи наклады-

вается вакуумная присоска или банка, под которой создается дозированное разрежение.

Для получения сравнимых результатов совершенно необходимо максимально стандартизировать условия опыта — не только величину положительного или отрицательного давления, но и время его действия и площадь манжетки или присоски. Но и этого бывает недостаточно, потому что склонность к образованию петехий очень сильно колеблется от животного к животному, от человека к человеку, а у одного и того же организма — на разных участках кожи. Поэтому приходится увеличивать количество животных в каждой экспериментальной группе и выводить средние данные для них. Нет соответствия между пробами с повышенным давлением и разрежением. Разноречивость результатов нередко связана с различиями возраста и пола животных, времени года и суток, наличием каких-то дополнительных раздражителей и т. п.

Поэтому, несмотря на подбор животных по полу и возрасту, максимальную стандартизацию условий опыта (обычно пользуются быстрым понижением давления на 200 мм рт. ст. в течение 10 с), ученые оставались неудовлетворенными результатами использования этой методики и искали другие способы количественной оценки хрупкости капилляров. Была предложена такая методика: мышей помещают в барокамеру и быстро снижают давление до уровня, соответствующего высоте 10—11 км над уровнем моря. После выдержки в течение 3—5 мин возвращают давление к норме, а у погибших мышей измеряют площадь поверхности легких, занятую кровоизлияниями. Витамин Р существенно уменьшает размер легочных кровоизлияний.

Другие способы: учет времени кровотечения у морских свинок, получавших и не получавших витамина Р, либо измерение стойкости эритроцитов (красных клеток крови), помещенных в раствор с пониженной концентрацией солей. Клетки крови животных, не получавших витамин, в этих условиях чаще и быстрее лопаются. Таковы основные методы, с помощью которых ученые оценивают капилляроукрепляющую активность фенольных соединений, сравнивают их между собой. Но этих данных, конечно, недостаточно для того, чтобы судить о том, как действуют фенольные соединения на капиллярную стенку.

При анализе механизма Р-витаминного действия фенолов следует прежде всего иметь в виду, что понятие «капилляроукрепляющий эффект» объединяет два, по су-

ществу, независимых (или мало связанных) явления: уменьшение проницаемости капилляров и увеличение их механической прочности (резистентности).

Проницаемость стенки сосудов определяет скорость выхода в ткани веществ, растворенных в плазме крови, через единицу площади поверхности сосудистой стенки. Оценить проницаемость количественно можно, учитывая скорость рассасывания микроотека кожи, создаваемого введением в нее 0,1—0,2 см^3 дистиллированной воды или раствора красителя, например трипанового или метиленового синего, или радиоактивного изотопа натрия или фосфора. Можно поступать и наоборот: краситель или изотоп вводить в кровь, а затем через точно определенное время учитывать, какая его часть за это время накопилась в коже или каком-либо внутреннем органе. Можно вместо красителя пользоваться и другими веществами, не накапливающимися в отдельных органах избирательно.

Пользуясь любым из названных методов, мы определяем, строго говоря, проницаемость не сосудистой стенки как таковой, а сосудисто-тканевого (гемато-паренхиматозного) барьера. Он состоит из слоя клеток, выстилающих изнутри, вернее, образующих стенку капилляра (это клетки эндотелия, внутренней выстилки сосудов), и прилегающего к нему снаружи слоя клеток ткани. Между этими слоями и отдельными клетками располагается прослойка основного вещества соединительной ткани, подобно цементу, соединяющая их в одно целое, в настоящий барьер. Проницаемость этого барьера зависит от многих факторов: и от давления крови в сосуде, и от жизнеспособности клеток эндотелия, и от состояния основного вещества соединительной ткани.

Витамин C влияет на состояние основного вещества, способствуя окислению пролина в оксипролин и тем самым повышая полноценность одного из основных компонентов этого вещества — белка коллагена. Нарушение его производства при недостатке аскорбиновой кислоты — главная причина скорбутных кровотечений, переломов, плохого заживления ран, вторичных инфекционных заболеваний и т. п.

Влияет ли витамин P на проницаемость сосудов или только на прочность их стенки? И если влияет, то каким образом? Защищая витамин C от необратимого окисления или действуя как-то самостоятельно? Решить эти вопросы необходимо для понимания механизма действия P-витаминных фенолов.

Механическую прочность сосудистой стенки можно оценить количественно, как мы уже выяснили, по появлению петехий (микроскопических разрывов) при воздействии на участок кожи избыточного давления или разрежения. Резистентность стенки капилляра менее всего зависит от состояния эндотелия; в основном она зависит от состояния клеток и волокон соединительной ткани, расположенных вокруг сосуда.

При различных заболеваниях и повреждениях проницаемость и прочность капилляров изменяются независимо друг от друга и разнонаправленно. Так, после воздействия на животных ионизирующей радиации (100—1000 рад) проницаемость сосудов увеличивается в первые же часы и сутки, а прочность их почти не меняется. На 6—7-е сутки после облучения появляются кровоизлияния — это значит, что прочность сосудов сильно упала. Но проницаемость сосудов к этому времени не только успевает вернуться к норме, но нередко оказывается даже пониженной. Вновь повышается она позже, в разгар лучевой болезни.

Когда перед нами встала задача сравнить Р-витаминную активность нескольких препаратов — катехинов чайного растения, галаскорбина, солей и эфиров галловой кислоты, решено было применить такие методы исследования, которые позволили бы раздельно оценить сдвиги прочности и проницаемости сосудов. В качестве пробы на прочность сосудистой стенки применили действие на мышей пониженного барометрического давления.

360 мышей 2 недели содержали на молочно-овсяной диете, чтобы ограничить поступление фенолов с пищей. Потом последние 3 дня им вводили по 1 мг исследуемого вещества в сутки. В день опыта всех мышей поместили в барокамеру и в течение 5 мин понизили давление в ней до 160 мм рт. ст. Это соответствует высоте 11 600 м над уровнем моря. После минутной выдержки «на высоте» давление постепенно снизили до нормы. У мышей контрольной группы (все они погибли во время опыта) около 60% поверхности легких было занято кровоизлияниями. Самую лучшую защиту от кровоизлияний дали катехины и галаскорбин, снизив площадь поражения в легких вдвое.

Чтобы оценить влияние тех же препаратов отдельно на проницаемость сосудов, мы остановились на пробе с сульфацилом натрия. Это бесцветное и безвредное вещество вводили зондом морским свинкам. Оно быстро всасыва-

лось в кровь, а затем постепенно выходило из сосудистого русла в ткани, и тем быстрее, чем выше проницаемость сосудисто-тканевых барьеров. Чтобы повысить эту проницаемость, морских свинок за 10 дней до этого подвергли действию большой дозы рентгеновских лучей, а после облучения вводили фенолы. Оказалось, что проницаемость сосудисто-тканевых барьеров селезенки, печени и кишечника свинок под влиянием облучения резко увеличилась, а наиболее активные фенолы возвращали ее к норме.

Наконец, особый интерес представляет отношение Р-витаминных фенолов непосредственно к функции соединительной ткани, ее основного вещества. Оно, это вещество, влияет как на проницаемость сосудисто-тканевого барьера, так и на прочность его. Наряду с коллагеном и другими белками оно состоит из полисахаридов — больших молекул углеводов. Среди последних особое место занимает гиалуроновая кислота, склеивающая клетки барьера и белковые волокна в единую защитную систему, в стену, непроницаемую для микробов. Чтобы ее преодолеть, некоторые особо ядовитые, вирулентные микроорганизмы обзавелись специальным оружием — ферментом, растворяющим универсальный «цемент» барьеров — гиалуроновую кислоту. Если этот фермент — гиалуронидазу — ввести в небольшом количестве в кожу, она растворит соединительную ткань вокруг. А если вместе с ферментом ввести краску, то площадь окрашенного кружка на коже покажет область распространения фермента.

На такой модели можно проверить предположение, что биологически активные фенолы действуют непосредственно на основное вещество соединительной ткани. Если фенолы могут защитить это вещество от разрушения, то они тем самым уменьшат проницаемость барьеров и увеличат их прочность. Чтобы решить этот вопрос, достаточно проверить, влияют ли фенолы на величину синего пятна в коже после введения раствора гиалуронидазы с тушью.

В первом опыте различные фенолы вводились мышам в брюшную полость, а раствор фермента с тушью — в кожу в объеме 0,1 см^3. Животным заранее выстригалась шерсть на брюшке, чтобы лучше видеть синие пятнышки и измерять их размер. Сначала в кожу живота ввели 1%-ный раствор туши (площадь кружка через сутки составила в среднем 9 мм), а рядом — тот же раствор, но с добавкой 0,05%-ной гиалуронидазы. В ее присутствии размер окрашенного кружка увеличился почти вдвое, достигнув в диаметре 16—17 мм. Это увеличение и характеризует эффект гиалуронидазы.

Через 3 ч после этих внутрикожных инъекций ввели фенольный препарат, а через полчаса после этого в симметричные точки кожи живота вновь ввели тушь и ее комбинацию с ферментом. Если препарат не влиял на разрушительный эффект гиалуронидазы, размеры пятнышек после его введения были такие же, как до него. Но препараты, обладающие высокой Р-витаминной активностью, уменьшили диаметр гиалуронидазного пятна на 3—4 мм. Пятно туши оставалось таким же.

Во втором опыте в кожу вводили тушь с ферментом (контроль), а потом тот же раствор, но с добавлением одного из пяти сравниваемых препаратов. В этом опыте различия в действии препаратов были видны на брюшке каждой особи. Наглядно проявилась наибольшая Р-витаминная активность препарата катехинов — он практически полностью устранял эффект гиалуронидазы. Антигиалуронидазное действие галаскорбина было слабее, рутина и натриевой соли галловой кислоты — еще слабее.

Таким образом, в этих опытах удалось подтвердить данные М. Н. Запрометова, что катехины обладают наиболее высокой Р-витаминной активностью в ряду других соединений. Не менее важно, что Р-витаминные фенолы действуют как на проницаемость, так и на прочность сосудисто-тканевых барьеров и что вероятная точка приложения их действия — основное вещество соединительной ткани. Витамин С тоже действует на него. Но механизм действия — другой. Присутствие витамина влияет на процесс образования коллагена и почти не защищает от действия гиалуронидазы. Фенолы не влияют сами на синтез коллагена (правда, они могут делать это косвенно, защищая витамин С от разрушения), но зато препятствуют разрушительному действию гиалуронидазы.

Итак, биологически активные фенольные соединения действительно обладают капилляроукрепляющим действием, которое складывается из снижения проницаемости и увеличения прочности сосудисто-тканевых барьеров. Это действие наряду с другими биологическими эффектами фенолов успешно используется в практике медицины для лечения любых проявлений кровоточивости, геморрагических синдромов самого различного происхождения.

Но является ли это положительное действие фенолов чисто лекарственным или витаминным? Иными словами, есть ли капилляроукрепляющий эффект фенолов следствие восполнения потребности организма в них или результат активного вмешательства в патологический процесс?

На этот вопрос окончательного ответа пока нет. Точнее, можно утверждать, что второй эффект, чисто лечебный, фармакодинамический, безусловно существует. Фенольные препараты, несомненно, лечат, устраняют вызванное болезнью нарушение функции сосудистой стенки. В этих случаях они действуют быстро и применяются в больших дозах, превышающих суточную потребность в 2—5 раз и более. А вот существует ли чисто витаминное действие, обуславливающее поступление извне жизненно необходимого вещества, сегодня еще сказать нельзя. Если этот эффект и существует, он существует наряду с лечебным, вместе с ним и пока неотделим от него. Можно предполагать, не обременяя себя доказательствами (благо их и не существует), что в случае относительно кратковременного действия фенолов в больших дозах доминирует лечебный эффект, а при длительном, многонедельном и даже многомесячном поступлении тех же веществ в относительно небольших дозах с растительной пищей мы имеем дело главным образом с естественным, физиологическим, витаминным действием, с восполнением потребности организма (если таковая действительно существует).

В заключение скажем несколько слов о надеждах витаминологов. Если витамин Р — реальность, а не фикция, значит, растительные фенолы должны включаться в какие-то, пока не установленные, биологические структуры. В организме животных и человека есть свои, животные фенолы. Их немного, но они выполняют очень важные жизненные функции. Пирокатехинамины (адреналин, норадреналин) играют роль гормонов и медиаторов, т. е. передатчиков нервного возбуждения. Индоламины (серотонин) участвуют в свертывании крови, в работе нервных центров. Циклические аминокислоты тирозин и триптофан, в молекулах которых присутствуют фенольные гидроксилы, входят в состав важнейших белков. Тироксин — гормон щитовидной железы. Наконец, убихинон — один из важнейших внутриклеточных и тканевых регуляторов обмена веществ, окислительно-восстановительных процессов. Весьма заманчиво предполагать, что бензольные ядра с фенольными гидроксильными группами, входящие в состав этих важнейших веществ, не всегда синтезируются заново в тканях животных и человека, а по крайней мере частично, иногда используются «в готовом виде», заимствуются из обширного резерва, каким являются растительные фенолы. Будущее, быть может недалекое, покажет, насколько основательны эти надежды.

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ — СТРУКТУРА И СВОЙСТВА

Открытие витамина Р привлекло внимание ученых — биохимиков и фармакологов, физиологов растений и животных, а потом и химиков — к фенольным соединениям, этим, казалось бы, хорошо известным и ничем не примечательным компонентам растительных тканей. Более 100 лет тому назад в физиологии и биохимии растений укоренилось представление, что фенольные соединения — это конечные продукты обмена веществ, своего рода «отходы» растительного организма, не представляющие поэтому никакого интереса.

Что ж, для такого вывода были определенные фактические основания. Дело в том, что высшие растения в отличие от животных не имеют эффективной системы удаления «отходов», побочных и конечных продуктов обмена веществ. Лишь частично эти продукты удаляются во внешнюю среду через корни и листья. Главная же масса шлаков не удаляется из растительного организма, остается в его тканях, накапливаясь в так называемых органах локального выделения. Роль своеобразных хранилищ выполняют вакуоли — внутриклеточные пузырьки, отграниченные от основной массы клеточного вещества, а также оболочки клеток, клеточные стенки. У растений они значительно толще и плотнее, чем в животных тканях, лучше видны в микроскоп и образуют своего рода микроскопический скелет растительных тканей.

Такие полимерные фенолы, как дубильные вещества, лигнины, меланины, несомненно, сами являясь продуктом окислительных превращений более простых фенольных соединений, дальше в растительном организме, видимо, не изменяются. Так что их можно считать конечными продуктами обмена веществ растений. Это, впрочем, не означает, что они биологически совершенно инертны. Как мы увидим далее, в последующих главах книги, они выполняют в растениях важные и довольно разнообразные биологические функции и, следовательно, небесполезны. А при попадании в животный организм с растительной пищей полифенолы приобретают новую возможность действовать и изменяться.

Обнаружение капилляроукрепляющего действия фенолов растений открыло наличие у этого важного класса органических соединений высокой и важной биологической

активности, пробудило интерес к их изучению и использованию.

Начались систематические исследования. Тогда-то и обнаружилось, что, как подчеркивает Запрометов, эти вещества присутствуют, по существу, во всех растениях, где их поиски велись достаточно тщательно и с применением современных методов анализа. Было установлено, что представители этого класса органических соединений весьма многочисленны и разнообразны, что среди них встречаются как сравнительно простые, состоящие всего из 6—7 атомов углерода, так и сложные полимерные вещества, поведение и свойства которых достаточно различны. И в наши дни ежегодно открывают десятки новых соединений этого класса, а синтезируют и того больше.

В конечном счете возникла потребность и даже необходимость разобраться в этом множестве, «разложить по полочкам», классифицировать фенольные соединения, что облегчило бы изучение их свойств.

Основа структуры всех фенольных соединений — шестичленное углеродное кольцо бензола с присоединенными к его атомам гидроксильными группами. Количество колец и гидроксильных групп может быть различным. Но эти два основных структурных элемента присутствуют всегда. Они и придают фенольным соединениям их наиболее характерные свойства.

Рассмотрим сначала структуру и свойства фенольных соединений, обусловленные их углеродным скелетом, и прежде всего бензольными кольцами.

Бензол — одно из самых распространенных и прочных органических соединений. То, что его молекулы состоят из шести атомов углерода, удалось установить сравнительно легко. Но как они связаны между собой? Бензол резко отличался по своим свойствам от других шестиуглеродных молекул, построенных в виде нити или разветвленной цепочки. Да и атомов водорода в его молекуле было тоже всего шесть — значит, четырехвалентные атомы углерода связаны в основном между собой. Только четвертая часть их связей расходуется на соединение с водородом.

Но углеводороды с двойными и тройными связями — так называемые непредельные соединения — обычно нестойки, легко вступают в реакции и присоединяют водород или другие атомы по месту разрыва двойной или тройной связи, насыщают эти связи до предела. При этом атомы углерода, соединенные между собой множественными связями, легче вступают в реакцию, чем их соседи, обладавшие с само-

го начала предельно насыщенными связями. Бензол же достаточно стоек, а если и вступает в химические реакции, то все его углеродные атомы в этом смысле совершенно равноправны. К тому же удалось установить, что все атомы бензола лежат в одной плоскости. Объяснить все эти свойства бензола удалось, только допустив, что шестичленная углеродная цепочка замкнута в кольцо и образует систему сопряженных связей.

Особенности химической структуры различных производных бензола, разумеется, накладывают определенный отпечаток на их свойства и активность.

Важнейшее химическое свойство фенолов — это способность к обратимому окислению, или восстановительному и антиоксидантному (противоокислительному) действию на другие соединения.

Склонность к избирательному поглощению света определенной длины волны, обусловленная циклической структурой и наличием системы сопряженных связей, объясняет, почему большинство веществ, относимых к классу фенолов, являются красителями. Выше упоминалась такая группа фенольных соединений, как флавоноиды; они придают тканям желтую или светло-желтую (лимонную) окраску. Другая группа фенольных соединений — антоцианы — основные пигменты цветов, придающие им красную, розовую, синюю или фиолетовую окраску. Полимерные фенолы меланины в растениях играют роль черных или темно-коричневых пигментов, у животных придают окраску шерсти, у птиц — оперению, у человека ответственны за цвет глаз, волос, окраску кожи, загар.

УГЛЕРОДНЫЙ СКЕЛЕТ И КЛАССИФИКАЦИЯ ФЕНОЛОВ

Широте распространения фенольных соединений в растительном мире соответствует и разнообразие их химической структуры. Разобраться в этой массе веществ непросто. Нужно опираться при этом на определенные закономерности. Прежде всего фенольные вещества встречаются в растениях, подобно углеводам, белкам, нуклеиновым кислотам, в виде моно- и полимерных соединений. Основой их структуры является углеродный скелет, в строение которого число и расположение гидроксильных групп, а также других группировок и радикалов (метильных CH_3—, карбонильных —C=O, метоксильных CH_3—O—, ацетильных CH_3—CO—O— и т. п.) вносят достаточное разнообразие. Соединения фенолов с углеводами образуют

обширный класс гликозидов, фенольная часть которых носит название агликона.

Мономерные фенольные соединения. Формулы простейших представителей этих соединений (окси-, диокси- и триоксибензолов[1]) с учетом делокализации сопряженных двойных связей бензольного кольца изображают следующим образом:

Фенол Пирокатехин Резорцин Гидрохинон

Пирогаллол Флороглюцин Оксигидрохинон

Все перечисленные простейшие представители фенольных мономеров имеют совершенно одинаковый шестичленный углеродный скелет — бензольное ядро и никаких боковых цепочек. В растениях эти вещества в свободном состоянии встречаются весьма редко. Так, фенол содержится в иглах и шишках сосны, в некоторых лишайниках, пирокатехин — в чешуе лука, плодах грейпфрута, флороглюцин — в шишках секвойи. Гидрохинон несколько более распространен: его довольно много, главным образом в виде глюкозида арбутина, в листьях, коре и семечках груши. Гораздо шире распространены сложные олиго- и полимерные фенолы, в состав которых входят остатки пирогаллола, пирокатехина и флороглюцина.

C_6—C_1. Соединения этого рода — **оксибензойные кислоты,** в которых короткая боковая цепочка представлена карбоксильной кислотной группой — COOH. Простейшее соединение этого ряда — бензойная кислота — не содержит

---

[1] В книге сохранены тривиальные названия веществ, традиционно употребляемые в биологии и медицине, хотя они не всегда соответствуют современной химической номенклатуре (например, пирокатехин — 1,2-диоксибензол, пирогаллол — 1,2,3,-триоксибензол и т. д.).

гидроксильных групп и потому к фенольным соединениям не относится. По взаимному расположению карбоксильной и гидроксильной групп фенолокислоты делятся на две основные группы:

Салициловая ($R_1=R_2=H$)
о-Пирокатеховая ($R_1=H$; $R_2=OH$)
Гентизиновая ($R_1=OH$; $R_2=H$)

п-Оксибензойная ($R_1=R_2=H$)
Протокатеховая ($R_1=H$; $R_2=OH$)
Галловая ($R_1=R_2=OH$)
Ванилиновая ($R_1=H$; $R_2=OCH_3$)
Сиреневая ($R_1=R_2=OCH_3$)

Эти вещества распространены достаточно широко у покрытосеменных растений в свободном виде, а *п*-оксибензойная, ванилиновая и сиреневая кислоты образуются при деструкции лигнина. Димеры галловой кислоты встречаются как в свободном состоянии, так и в виде полимерных галло- и эллаготанинов.

C_6—C_2. Фенолы этого ряда — **ацетофеноны и фенилуксусные кислоты** — встречаются в растительном мире редко. В ацетофенонах радикал R_1 представляет собой группировку —CO—CH_3, в фенилуксусных кислотах —CH_2— COOH.

При замещении радикалов R_2 и R_3 гидроксилом образуются 2- и 4-оксиацетофенон либо 2- и 4-оксифенилуксусная кислоты в зависимости от характера замещения радикала R_1. 2,5-Диоксифенилуксусная (гомогентизиновая) кислота выделяется у больных алкаптонурией — наследственной болезнью обмена веществ, а также при скорбутном нарушении обмена аминокислоты тирозина.

C_6—C_3. Соединения этого ряда — **оксикоричные кислоты и кумарины** — распространены в растительном мире очень широко, практически повсеместно. Сама коричная кислота фенольным соединением не является ввиду отсутствия в ее молекуле гидроксила в бензольном ядре. Среди ее многочисленных оксипроизводных наиболее распространены четыре кислоты, формулы которых

приводятся ниже:

CH=CH—COOH, бензольное кольцо с заместителями R_1, OH, R_2

n-Кумаровая (*n*-оксикоричная) ($R_1=R_2=H$)
Кофейная ($R_1=H$; $R_2=OH$)
Феруловая ($R_1=H$; $R_2=OCH_3$)
Синаповая ($R_1=R_2=OCH_3$)

У **кумаринов** трехуглеродная боковая цепочка через атом кислорода замыкается в дополнительный шестичленный гетероцикл, сопряженный с основным:

Кумарин ($R_1=R_2=H$)

Умбеллиферон ($R_1=H$; $R_2=OH$)
Эскулетин ($R_1=R_2=OH$)
Скополетин ($R_1=OCH_3$; $R_2=OH$)

Сам кумарин, как и другие исходные представители рядов фенольных соединений, строго говоря, к последним не относится ввиду отсутствия фенольной гидроксильной группы. Кумарин — летучий компонент многих растений, с запахом свежескошенного сена. Умбеллиферон встречается в растениях семейства зонтичных (Umbelliferae), что и отражено в его названии. Эскулетин содержится в околоплодниках конского каштана в виде глюкозида эскулина, скополетин — в корнях скополии японской.

Изокумарины отличаются тем, что атом кислорода расположен в их молекуле между 2-м и 3-м атомами углерода в боковой цепи.

В молекуле хромона двойная связь расположена между 2-м и 3-м атомами углерода, а карбонильная группа $>C=O$ — при 4-м атоме углерода.

С введением в молекулу кумарина дополнительного пятичленного (фуранового) кольца совершается переход к новому классу соединений — **фурокумаринам.** О них еще будет идти речь в последующих главах книги. Эти соединения способны взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами и переносить на другие молекулы энергию поглощенного ими ультрафиолетового излучения (такие

вещества называют фотосенсибилизаторами):

Ангелицин

Псорален ($R_1=R_2=H$)
Бергаптен ($R_1=H$; $R_2=OCH_3$)
Ксантотоксин ($R_1=OCH_3$; $R_2=H$)

C_6—C_3—C_6. Соединения этого ряда — **флавоноиды** — самая обширная и распространенная группа фенольных соединений. Ее представители встречаются в тканях практически каждого вида растений. В состав молекулы флавоноидов входят уже два бензольных ядра — А и В, соединенные между собой трехуглеродным мостиком. В большинстве случаев этот мостик образует (с участием атома кислорода) гетероцикл. Нумерация атомов начинается с гетероатома кислорода, с переходом на кольцо А; два углеродных атома, общих для кольца А и

гетероцикла, не нумеруются, так как все их валентности заняты в структуре колец, и никакие дополнительные атомы или радикалы к ним присоединиться не могут. В кольце В ведется независимая нумерация начиная с атома углерода, связанного с мостиком или гетероциклом. Шестичленный кислородсодержащий гетероцикл можно рассматривать как производное пирана или γ-пирона:

Пиран γ-Пирон

Многочисленное семейство флавоноидов делится на десять структурных групп в зависимости от строения трехуглеродного мостика и степени его окисленности (см. приложение).

Из названных 10 групп флавоноидов пять наиболее восстановленных (катехины, дигидрохалконы, лейкоантоцианидины, флаваноны и флаванонолы) — бесцветные вещества. Остальные представляют собой окрашенные соединения. Халконы, ауроны, флавоны и флавонолы характеризуются желтой окраской, тогда как антоцианидины (антоцианы) отличаются наиболее яркой и разнообразной окраской.

Кратко рассмотрим основные группы флавоноидных соединений, которые придают окраску цветам и плодам, характерный вяжущий вкус многим фруктам и овощам, которые входят в ежедневный пищевой рацион практически каждого человека.

1. Катехины содержатся в плодах многих съедобных растений (яблоки, груши, айва, абрикосы, персики, вишня, слива, авокадо), в ягодах (малина, земляника, брусника, крыжовник, смородина), в коре и древесине дуба, ивы, ели, сосны, акации и других деревьев. Особенно много катехинов в молодых побегах чая, ягодах винограда, бобах какао и кола. Окислительные превращения катехинов играют важнейшую роль в производстве чая, вин, при переработке бобов какао, консервировании плодов, фруктовых соков и т. п. Они легко окисляются при нагревании, освещении лучами солнца, особенно в щелочной среде и при действии окислительных ферментов (полифенолоксидазы, пероксидазы). Потемнение плодов и овощей при механической и термической обработке обусловлено окислением катехинов.

Высокая биологическая (Р-витаминная) активность катехинов была открыта А. Л. Курсановым и М. Н. Запрометовым в 1946—1949 гг.

2. Лейкоантоцианидины содержатся наряду с катехинами в яблоках, грушах, персиках, вишне, хурме, винограде, бобах какао, в семенах и плодах других растений, в их оболочках. Подобно катехинам, обладают высокой капилляроукрепляющей активностью. Легко превращаются в яркоокрашенные антоцианидины (например, при нагревании с разбавленной минеральной кислотой).

3. Дигидрохалконы — группа сравнительно редких и малоизученных соединений, встречающихся в растениях главным образом в виде соединений с сахарами — гликозидов. Наиболее интересен флоридзин — соединение флоретина с глюкозой. У человека его поступление приводит к интенсивному удалению глюкозы из крови почками («флоридзиновый диабет»).

4. Халконы также встречаются главным образом в виде гликозидов. Легко превращаются в флаваноны. Придают желтую окраску цветам. Служат предшественниками в биосинтезе других групп флавоноидов.

5. Флаваноны — вещества, распространенность которых изучена слабее, чем других групп флавоноидов. Наиболее значительные их количества встречаются у цитрусовых. Гесперетин и его гликозид гесперидин содержатся в мякоти апельсина, лимона и цитрона. Гликозид нарингин придает горьковатый вкус грейпфрутам. Эриодиктиол содержится в лимонах.

6. Флаванонолы (дигидрофлавонолы) содержатся главным образом в древесине хвойных (сосна, лиственница, кедр) и некоторых лиственных (эвкалипт, бук, вишня) деревьев.

7. Антоцианидины — основные пигменты цветков, плодов, ягод, листьев, о чем говорит само их название: anthos — по-гречески цветок, kyanos — синий. Но окраска, создаваемая этими веществами, достаточно разнообразна — от розового до фиолетового цвета. От соответствующих лейкоантоцианидинов они отличаются наличием двойной связи в пирановом кольце между 3-м и 4-м атомами. Это придает им положительный электрический заряд. Поэтому в тканях растений они присутствуют в виде солей с органическими кислотами. Агликоны антоцианидины встречаются редко. Главным образом эта группа флавоноидов содержится в растениях в виде гликозидов (антоцианов).

Разнообразие окраски цветов зависит от числа гидроксильных групп в молекуле антоцианидинов — с их увеличением окраска сдвигается в направлении синего цвета (дельфинидин); при метилировании гидроксилов — красного (мальвидин). Кроме того, имеет значение образование комплексов антоцианов с металлами: ионы магния и кальция способствуют проявлению синей окраски, а соли калия — пурпурной. Наконец, определенное разнообразие вносит присутствие желтых пигментов (флавонолов, флавонов, ауронов и т. п.).

8. Ауроны — оранжевые пигменты, близкие к халконам. Встречаются только у растений, принадлежащих к трем семействам, где присутствуют в виде гликозидов.

9. Флавоны также обладают желтой окраской. Некоторые (например, красящее вещество резеды лютеолин) с древности использовались в качестве красителей.

10. Изофлавоны близки по строению к флавонам, отличаясь от них тем, что кольцо В в них присоединяется не ко 2-му, а к 3-му атому гетероцикла, т. е. к середине трехуглеродного мостика. Встречаются у бобовых. Эти соединения обладают гормоноподобным (эстрогенным) действием. Выпас скота на пастбищах с большим количеством клевера может быть причиной сокращения приплода.

11. Флавонолы наряду с флавонами относятся к желтым пигментам растений, издавна применявшимся для крашения различных тканей. Для них характерно наличие гидроксильной группы у 3-го углеродного атома. Они принадлежат к числу наиболее окисленных флавоноидных соединений. Флавонолы наиболее широко, практически повсеместно, распространены в мире растений, в особенности такие их представители, как кемпферол, кверцетин, мирицетин и их многочисленные производные. Дополнительное разнообразие в их структуру вносят многочисленные соединения с сахарами — гликозиды. Так гликозид кверцетина носит название рутина. Этот наиболее широко применяемый в медицине препарат витамина Р (хотя и уступающий по активности катехинам) первоначально был выделен из руты, а в настоящее время получается из софоры и других источников.

C_{10} и C_{14}. Соединения этого ряда рассматриваются как производные нафталина и в растениях встречаются редко. Это продукт конденсации двух бензольных колец. В случае конденсации трех колец возможны два структурных варианта — антрацен и фенантрен. Такие полициклические ароматические углеводороды чаще всего образуются при неполном сгорании органических соединений, в процессах химического синтеза. В большинстве случаев они ядовиты для человека, а при более или менее длительном поступлении в организм могут способствовать возникновению опухолей (химические канцерогены).



Нафталин Антрацен Фенантрен

Хиноны C_6, C_{10} и C_{14}. Хиноны — окисленные формы многих фенольных соединений, возникающие при отдаче соответствующим фенолом двух электронов и двух ядер водорода (протонов). Подобно окислению аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую, окисление фенола в хи-

нон происходит ступенчато, путем отдачи двух электронов одного за другим.

OH, OH $\underset{+H}{\overset{-H}{\rightleftarrows}}$ O˙, OH $\underset{+H}{\overset{-H}{\rightleftarrows}}$ =O, =O

о-Фенол (пирокатехин) — *о*-Семихинон — *о*-Бензохинон

OH, OH $\underset{+H}{\overset{-H}{\rightleftarrows}}$ O˙, OH $\underset{+H}{\overset{-H}{\rightleftarrows}}$ O, O

п-Фенол (гидрохинон) — *п*-Семихинон — *п*-Бензохинон (хинон)

При этом образуется промежуточное нестойкое вещество — радикал семихинона. После отдачи второго электрона и протона (второго атома водорода) претерпевает перестройку система двойных связей в бензольном ядре, а на месте гидроксильных групп в *орто-* или *пара*-положении возникают карбонильные группы. Такие *о-* или *п*-хиноны в отличие от восстановленных фенолов очень охотно присоединяют атомы водорода и при наличии таковых вновь переходят в соответствующие фенолы через промежуточную семихинонную форму. Дальнейшие стадии окисления хинонов уже необратимы.

Бензохиноны (C_6), нафтохиноны (C_{10}) и антрахиноны (C_{14}) особенно характерны для обмена веществ грибов, но встречаются и у высших растений. Простейший из них, 2,5-диметоксибензохинон, найден в корнях и клубнях лекарственного растения горицвета и некоторых других растений. Некоторые лучистые грибы синтезируют производное бензохинона — фумигатин. Нафтохиноны (юглон) найдены в кожице незрелых грецких орехов и в листьях этого дерева. Особенно широко распространены антрахиноны. Ализарин — природный краситель, выделенный из корней марены красильной, издавна применяется для крашения. Хризофановая кислота и эмодин встречаются в щавеле и ревене. Эти растения наряду с мареной успешно используются в народной медицине, а также в качестве лекарственного сырья. В последние годы антрахиноновые пигменты грибов и высших растений применяются в качестве противоопухолевых средств.

К производным бензохинона относятся также пласто- и убихиноны. Эта небольшая по численности группа фенольных соединений играет огромную роль в процессах жизнедеятельности. Молекулы пласто- и убихинонов построены по одному принципу и состоят из двух основных частей: хинонного кольца и длинной боковой цепочки, в которой

CH_3, H_3C (кольцо с двумя O) $[CH_2{-}CH{=}C(CH_3){-}CH_2{-}]_9{-}H$

Пластохинон-45

CH_3O, CH_3O, CH_3 (кольцо с двумя O) $[CH_2{-}CH{=}C(CH_3){-}CH_2{-}]_9{-}H$

Убихинон-45

многократно повторяется пятиуглеродный мономерный фрагмент, содержащий одну двойную связь. Обычное число этих фрагментов — от шести до десяти. В зависимости от их числа существуют формы убихинонов 30, 35, 40, 45, 50. Пластохиноны (производные 5,6-диметил-*n*-бензохинона) находятся в зеленых частях растений в хлоропластах (хлорофилловых зернах), где активно участвуют в процессе фотосинтеза в качестве переносчиков водорода. Наиболее часто встречающаяся форма — пластохинон-45.

Убихиноны — универсальный компонент не только растительных, но и животных тканей и тканей человека. Они входят в состав других клеточных органелл — митохондрий — и являются непременными и постоянными участниками процесса клеточного дыхания. Убихиноны, производные 2-метил-5,6-диметокси-*n*-бензохинона,— компоненты дыхательной цепи, участвующие в переносе водорода.

Таким образом, и в хлоропластах, и в митохондриях используется способность системы фенол—хинон к легкой и обратимой отдаче электронов и атомов водорода — к ступенчатому окислению.

Олигомерные фенольные соединения встречаются обычно в тканях растений наряду с мономерными формами. К числу олигомеров относятся рассмотрен-

ные выше *м*-дигалловая и эллаговая кислоты (димеры галловой кислоты).

Димеры оксикоричных спиртов называются лигнанами. Они выделены из древесины, коры, плодов, листьев, корней различных растений. Лигнаны — промежуточные продукты процесса образования фенольного полимера лигнина. Наряду с димерами встречаются три-, тетра-, пента- и гексамерные лигнаны.

Олигомеры встречаются и среди флавоноидов, особенно наиболее восстановленных из них — катехинов и лейкоантоцианидинов.

П о л и м е р н ы е   ф е н о л ь н ы е   с о е д и н е н и я включают четыре основные группы полимерных фенолов: дубильные вещества (таннины), лигнин, меланины, гуминовые кислоты.

Дубильные вещества названы так за их способность дубить невыделанные шкуры животных, превращая их в кожи, устойчивые к действию повышенной температуры, солнечных лучей, влажности, загниванию, мягкие, эластичные и пригодные для изготовления обуви, одежды и т. п. Сущность этого процесса с точки зрения химии состоит в образовании поперечных связей между длинными волокнистыми молекулами белка коллагена кожи и многочисленными гидроксильными группами дубильного вещества-полимера. Этот процесс известен человеку и практически используется около 12 тыс. лет; 3,5—4,0 тыс. лет существует кустарная выделка кожи, основанная на примитивной технологии. Практические потребности кожевенной промышленности пробудили интерес к строению и превращениям дубильных веществ растений.

Сегодня мировое производство растительных дубильных экстрактов составляет многие сотни тысяч тонн, основными экспортерами которого являются Индия (плоды растения терминалия), Австралия, Южная Африка (кора австралийской акации) и Аргентина (древесина квебрахо). Хорошие источники дубильных веществ: кора и древесина дуба, эвкалипта, древесина каштана, листья сумаха, кора ивы и ели.

Природные дубильные вещества — это сложная смесь близких по составу фенольных полимеров с молекулярным весом от 500 до 20 000, чаще всего от 1000 до 5000. Они разделяются на две большие группы: гидролизуемые (т. е. в определенных условиях способные распадаться на мономеры с присоединением молекул воды) и негидролизуемые (конденсированные).

Гидролиз дубильных веществ происходит в присутствии разбавленных минеральных кислот и при нагревании. Химически гидролизуемые дубильные вещества представляют собой полиэфиры сахаров и фенольных кислот (главным образом, галловой и эллаговой). Соответственно различают галло- и эллаготаннины.

Простейшим структурным элементом гидролизуемого таннина является молекула сахара (чаще всего глюкозы) с присоединенными к ней тремя—пятью остатками эллаговой, *м*-дигалловой или *м*-тригалловой кислот.

Галлотаннин, или китайский таннин,— наиболее известный представитель дубильных веществ — содержится в листьях и наростах (галлах) сумаха. Галлотаннин используют для мягкого дубления, а также в качестве вяжущего средства при ожогах и внутрь при заболеваниях желудка. Близки к китайскому таннину дубильные вещества галлов дуба (турецкий таннин), кора каштана и т. п.

Источниками эллаготаннинов являются корка граната, плоды некоторых тропических растений. Их строение более сложно и в большинстве случаев не расшифровано.

Конденсированные дубильные вещества построены из остатков катехинов и лейкоантоцианидинов и образуются при окислительной конденсации этих мономеров. Строение конденсированных дубильных веществ изучено слабо. По представлениям специалистов, окислительная конденсация флавоноидов происходит длительно и без участия ферментов в отмирающих частях растений (кора, древесина). Источники конденсированных дубильных веществ — древесина дуба, каштана, квебрахо, кора австралийской акации, эвкалипта, многих хвойных пород деревьев.

Лигнин — почти универсальный компонент тканей высших растений; по массе органического вещества уступает только клетчатке (целлюлозе), с которой содержится вместе и нередко в связи. Лигнин содержится в стенках клеток древесины, образующих опорные ткани растений: ствол, стебли, ветви, многолетние корни. Естественная лигнификация — процесс ферментативный, обеспечивающий формирование опорных тканей растений.

Меланины (от греческого melas — черный) — темно-коричневые и черные пигменты микроорганизмов, некоторых растений и большинства животных. У высших животных и человека меланины — основная и самая распространенная группа пигментов. Они образуются при ферментативном окислении аминокислот диоксифенилаланина, тирозина, диоксииндола, пирокатехина, диоксинафталина.

Подобно дубильным веществам (таннинам) растений, меланины образуются в результате окислительной конденсации (свободнорадикальной и частично ферментативной) фенольных мономеров. Характерная особенность меланинов — присутствие азотсодержащих веществ, которых нет ни в таннинах, ни в лигнине. Разнообразие мономеров меланина, наличие в их молекулах нескольких гидроксильных и других группировок и свободное течение неферментативных окислительных реакций делают химический состав меланинов очень разнообразным. Сетчатая структура и очень большой молекулярный вес обусловливают их нерастворимость. Однако при частичном щелочном гидролизе могут быть получены растворимые формы меланина.

Для растений более характерны преимущественно «пирокатехиновые» меланины с минимальным содержанием азота, для животных тканей — «индольные», азотсодержащие меланины. Особенно разнообразны по структуре и окраске меланины микроорганизмов.

Важная особенность меланинов состоит в том, что в ячейках их сетчатой структуры фиксированы и длительно сохраняются свободнорадикальные группировки. Этот фенольный полимер является, в сущности, стабильным свободным радикалом. Есть основания думать, что эта особенность меланина важна для выполнения его биологических функций. В теле человека меланин придает окраску волосам, ресницам, радужной оболочке глаз, коже. Под влиянием ультрафиолетовых лучей солнца интенсифицируется процесс образования меланина из тирозина и других мономеров. Этот процесс протекает в особых клетках кожи — меланоцитах, в специальных внутриклеточных тельцах — меланосомах. Возникающая в ходе этого процесса пигментация кожи (загар) имеет защитное значение.

Зернышки меланина физически поглощают ультрафиолетовые лучи, не позволяя им проникнуть глубже в тело; но дело не только в этом. При действии как лучей солнца, так и ионизирующей радиации, а также некоторых химических соединений образуются свободные радикалы, вредные и даже опасные для клеток организма. Сетчатые молекулы меланина захватывают активные осколки молекул, частично их нейтрализуют и тем самым обезвреживают.

Гуминовые кислоты — фенолсодержащие полимеры очень сложного и разнообразного состава, образующиеся в почве, торфяниках, под влиянием сложных превращений меланинов почвенных микроорганизмов, лигнина, дубильных веществ и меланинов растений.

В заключение этого раздела рассмотрим строение основных фенольных соединений животного происхождения. Некоторые из них встречаются как у растений, так и у животных. Это, например, убихиноны, рассмотренные выше, а также аминокислоты тирозин и триптофан, входящие в состав растительных и животных белков. Эти аминокислоты в теле животных служат материалом для синтеза высокоактивных и жизненно важных гормонов, медиаторов (посредников в передаче нервного импульса), биологически активных соединений, таких, как гормоны мозгового вещества надпочечников адреналин и норадреналин (последний является одновременно и медиатором), гормон щитовидной железы тироксин, половой гормон эстрадиол, медиатор и биологически активный препарат серотонин.

$HO-C_6H_4-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

Тирозин

HO, N, $-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

Серотонин

$(HO)_2C_6H_3-CH(OH)-CH_2-NH_2$

Норадреналин

$(HO)_2C_6H_3-CH(OH)-CH_2-NH-CH_3$

Адреналин

$HO-C_6H_2I_2-O-C_6H_2I_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

Тироксин

OH, HO

Эстрадиол

Поскольку в организме высших животных и человека ароматические кольца не синтезируются, существует вероятность (хотя прямо и не доказанная), что растительные фенольные соединения (а не только тирозин и триптофан) служат сырьем, строительным материалом для синтеза этих высокоактивных и жизненно важных веществ.

ФЕНОЛЬНЫЕ ГИДРОКСИЛЬНЫЕ ГРУППЫ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

Благодаря наличию гидроксильных групп и особенностям электронной структуры бензольного кольца фенолы обладают свойствами слабых кислот.

Наиболее важное значение имеют реакции окисления. Склонность к легкой отдаче электрона, заложенная в структуре бензольного ядра, претерпевает определенные изменения с введением в кольцо одной или нескольких гидроксильных групп. Способность к обратимому окислению в хинон, через промежуточную стадию образования семихинонного радикала (см. выше), свойственна далеко не всем фенольным соединениям. При расположении гидроксильных групп рядом (*орто*-положение) легко образуются *о*-хиноны; напротив (*пара*-положение) — *п*-хиноны. Но 1,3-диоксибензолы (*мета*-положение) практически не окисляются по этому механизму, потому что при таком расположении гидроксилов невозможна перестройка электронной структуры и системы связей ароматического кольца в хинонную.

Только фенолы с определенным расположением гидроксильных групп могут легко и обратимо окисляться в семихинон и хинон, отдавая электроны и ядра водорода и выступая тем самым в роли восстановителей, антиоксидантов. Эта реакция в силу особой легкости отдачи электронов может происходить при доступе кислорода и без ферментов, самопроизвольно. Причем продукты обратимого окисления — семихинон и хинон — выступают в роли самоускорителей реакции, автокатализаторов. До стадии хинона процесс обратим. Но если окисление продолжается, оно приводит к соединению отдельных фенольных молекул между собой — к окислительной конденсации с образованием полимерных продуктов.

Если вместе с *о*- или *п*-фенолом содержатся другие легко окисляющиеся вещества, фенольное соединение постепенно расходует свои электроны и протоны, превращаясь в хинон, но защищая от окисления вещество-соседа. И только после того, как ресурсы фенола исчерпаны, начинается окисление и того вещества, которое до того удавалось сохранить, например жира. Даже небольшая примесь фенола (0,01—0,02%) может долго предохранять скоропортящийся продукт от окисления. Вот почему фенолы называют веществами-антиоксидантами. Эта их способность очень широко используется и в медицине, и в пищевой промышленности, и в косметике, и в производстве ряда лекарств, витаминов и т. п.

Хорошо известно, что большинство полициклических ароматических углеводородов токсичны для организма. Их окисление, гидроксилирование, в том числе с образованием фенолов, — основной путь обезвреживания этих со-

единений. По мере введения в кольцо все новых гидроксилов токсичность вещества падает. Заканчивается этот процесс разрывом кольца и сгоранием углеводорода до углекислого газа и воды. Фенолы с мета-расположением гидроксильных групп не способны к обратимому окислению — дегидрированию; поэтому для них основной путь превращений лежит через прямое гидроксилирование кольца с его разрывом.

Под влиянием многоцелевых оксидаз большинство проникших в организм человека ароматических углеводородов, окисляясь, теряют ядовитые свойства. Иногда, однако, происходит обратное: в процессе окисления некоторых ароматических углеводородов образуются соединения более токсичные и, в частности, канцерогенные, вызывающие злокачественное перерождение клеток.

Наряду с инактивацией окислительных свободных радикалов фенольные соединения оказывают антиоксидантное действие с помощью другого биохимического механизма. Многие фенольные соединения образуют довольно прочные, яркоокрашенные и стабильные комплексы с ионами металлов. Так, например, ион трехвалентного железа образует комплекс зеленого цвета с тремя молекулами пирокатехина. Соли свинца с флавоноидами образуют желтые или оранжевые комплексы. Ионы металлов катализируют свободное окисление органических соединений при доступе молекулярного кислорода. Присутствие ионов железа, меди, кобальта, марганца, молибдена, цинка, алюминия в жидкостях и тканях организма, в пищевых продуктах, лекарственных препаратах является одной из причин их ускоренного окисления. Фенолы, соединяя комплексообразующую способность с относительной безвредностью и малой токсичностью, тем самым ослабляют или выключают каталитическое действие свободных ионов тяжелых металлов.

Еще более важно, что аналогичная комплексообразующая активность фенолов проявляется и в отношении тех ионов металлов, которые включены в состав активных центров большинства окислительно-восстановительных ферментов или играют роль кофакторов или активаторов. Поэтому фенольные соединения выступают в качестве ингибиторов многих окислительных ферментов, в частности ферментов микроорганизмов, участвующих в порче пищевых продуктов.

Существование двух эффективных механизмов антиоксидантной активности делает фенолы особенно сильны-

ми антиокислителями. Но при их использовании в качестве пищевых антиоксидантов и консервантов, а также в легкой, парфюмерной и фармацевтической промышленности приходится учитывать и токсичность, растворимость в воде или жирах, вкусовые качества и т. п.

Если рядом с фенольным гидроксилом ввести одну или две массивные, объемистые группировки типа $(CH_3)_3C$, гидроксил оказывается защищенным от кислорода и других химически активных веществ. Такие «пространственно затрудненные» фенолы (бутилоксианизол, бутилокситолуол) очень устойчивы и удобны для применения в пищевой промышленности и медицине.

Консервирующее действие коптильного дыма во многом зависит от присутствия в нем простых фенолов — гидрохинона, пирокатехина, 3- и 4-метилпирокатехина и особенно пирогаллола. Выраженной антиокислительной активностью обладают и многие флавоноиды — кверцетин, рутин и т. п. Впервые добавку органического антиокислителя для консервации пищевых продуктов применил французский фармацевт Дешамп в 1843 г. Он использовал бензойную кислоту для продления сроков хранения свиного сала. Гидрохинон, пирокатехин, пирогаллол, гваякол, нафтол и другие фенольные соединения стали применяться в качестве антиоксидантов в 1932—1935 гг. Эфиры галловой кислоты и «пространственно затрудненные» фенолы — еще позже.

Но принцип задержки окисления жиров и липидов с помощью фенольных антиоксидантов, освоенный человечеством недавно, в природе применяется давно и широко. По существу, все жиры, как растительные, так и животные, в естественных условиях содержат примесь антиоксидантов. Это прежде всего токоферолы — препараты витамина Е, каротиноиды (провитамины А), нафтохиноны, убихиноны и т. п. Рафинирование масел и жиров, чрезмерная их очистка, которой нередко увлекаются пищевики, в действительности приводят к тому, что свиной смалец, растительные жиры и тому подобные вещества оказываются лишенными естественной защиты, нестойки при хранении. Поэтому они нуждаются в добавке искусственных, синтетических антиоксидантов. Каждый такой препарат, прежде чем быть использованным в качестве пищевого консерванта, проходит очень строгую проверку на безвредность и эффективность.

Недостаток природных антиоксидантов, являющихся обязательной составной частью биологических мембран,

является причиной (или, во всяком случае, одной из причин) раннего склероза сосудов и старения — так считают сегодня многие ученые. Длительная добавка к пище антиоксидантов способствует в опыте на крысах продлению жизни животных. Не исключено, что вскоре и для людей будут подобраны эффективные и безвредные антиоксиданты, способные отодвинуть старость и болезни, продлить активную жизнь человека. И растительные фенольные соединения (или их синтетические аналоги) могут оказаться наиболее подходящими средствами для этого.

РОЛЬ ОБРАТИМОГО ОКИСЛЕНИЯ В МЕХАНИЗМЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФЕНОЛОВ

Итак, важнейшим химическим свойством фенольных соединений является их способность к обратимому окислению. И в этом состоит глубокое сходство и несомненная близость проявлений химической и биохимической активности фенолов и аскорбиновой кислоты, витаминов С и Р. В обоих случаях, по существу, мы имеем дело не с веществом, а с целой системой, элементы которой связаны взаимными окислительно-восстановительными переходами.

Вещество, которое, окисляясь, способствует восстановлению другого соединения, называют обычно восстановителем. Чтобы восстановительный эффект был достаточно выражен, концентрации обоих реагирующих веществ должны быть примерно одинаковы. Фенольные антиоксиданты, как уже отмечалось, эффективно тормозят окисление, присутствуя в виде ничтожных по величине добавок. Понять, как это происходит, можно, лишь познакомившись с механизмом свободнорадикального перекисного окисления липидов и других органических веществ. Раскрытие и изучение этого механизма — заслуга главным образом советской науки, и прежде всего академиков Н. Н. Семенова и Н. М. Эмануэля.

Процесс окисления, начинающийся при встрече молекулярного кислорода O_2 с молекулами органического вещества RH, проходит ряд стадий, главными «действующими лицами» которых являются разного рода радикалы: $4RH+O_2 \rightarrow 4R^{\cdot}+2H_2O$. Присоединяя молекулу кислорода, $R^{\cdot}$ превращается в перекисный радикал: $R^{\cdot}+O_2 \rightarrow ROO^{\cdot}$.

При взаимодействии перекисного радикала с нейтральной молекулой окисляющегося вещества образуется вновь радикал $R^{\cdot}$: $ROO^{\cdot}+RH \rightarrow ROOH+R^{\cdot}$, $R^{\cdot}+O_2 \rightarrow ROO^{\cdot}$...

Таким образом, в ходе развертывающегося процесса в него постепенно вовлекаются все новые молекулы кислорода и окисляемого вещества и, раз начавшись, он неуклонно продолжается, носит цепной характер.

Существенно, что периодически один из промежуточных продуктов — гидроперекись — распадается, давая два новых радикала: $ROOH \rightarrow RO^{\cdot} + {}^{\cdot}OH$. Их появление означает разветвление цепи, самоускорение процесса.

Созданное трудами Н. Н. Семенова учение о химической кинетике предполагает существование трех основных типов химических цепных реакций.

1. **Неразветвленные** процессы, при протекании которых количество активных продуктов не увеличивается. Казалось бы, такие реакции могут продолжаться неограниченно долго. Однако в реальных условиях, когда активные продукты могут взаимодействовать с другими веществами, инактивируясь и «выходя из строя», цепная неразветвленная реакция обречена на постепенное затухание.

2. **Разветвленные** цепные реакции протекают таким образом, что при каждом цикле реакции образуются три новых активных продукта; при этом реакция развивается лавинообразно.

3. **Вырожденно-разветвленные реакции** — промежуточный тип цепных процессов, для которого характерно периодическое появление разветвлений.

Рассмотренная выше реакция самоокисления липидов кислородом воздуха, несомненно, относится именно к этому типу свободнорадикальных цепных процессов. Для реакций этого типа характерно крайне медленное развитие, пока количество активных продуктов невелико. Однако по мере их накопления период скрытого (латентного) течения реакции постепенно переходит в период активного самоускоряющегося течения. Течение реакции изображается графически кривой, начальный участок которой изображается прямой, параллельной оси ординат (его называют также периодом индукции), переходящей в кривую загибающуюся кверху все более круто (это так называемая экспоненциальная кривая).

Особенности развертывания вырожденно-разветвленных реакций таковы, что эффективность вмешательства в их течение очень сильно зависит от момента вмешательства. На экспоненциальной стадии процесса, чтобы добиться эффекта торможения, нужно ввести много вещества-ингибитора (от латинского inhibitio — торможение). В период индукции бывает достаточно самой небольшой добавки

ингибитора, чтобы предотвратить выход реакции в экспоненциальную стадию. Именно так и действуют фенольные антиоксиданты.

Однако хорошо известно, что при взаимодействии радикала с нейтральной молекулой образуются новая молекула и новый радикал:

$$R_1^{\cdot}+R_2H \rightarrow R_1H+R_2^{\cdot}$$

Следовательно, молекула фенольного ингибитора, нейтрализуя и инактивируя радикал, участвующий в окислительной реакции, сама превращается в радикал ингибитора — семихинонный, или феноксильный (ароксильный), радикал

$$R^{\cdot}+HIn \rightarrow RH+In^{\cdot}$$

Но коль скоро взамен одного радикала возникает другой, суть дела, казалось бы, не изменяется. Реальный антиокислительный эффект наблюдается лишь в том случае, если вновь образующийся радикал ингибитора несет малую энергию, относительно стабилен и не продолжает цепной процесс. Именно таковы семихинонные радикалы фенольных ингибиторов. Это сравнительно долгоживущие и малоактивные радикалы. Образование каждого из них при использовании фенольных антиоксидантов означает обрыв одной из цепей свободнорадикального окисления и, следовательно, общее замедление процесса. И если фенольный ингибитор с самого начала присутствует в веществе, нуждающемся в защите от окисления (будь то биологическая мембрана или целая клетка, ткань или орган человеческого тела либо один из скоропортящихся продуктов — свиное сало или растительное масло, молоко или мясо), желаемого эффекта можно достичь, ограничившись всего 0,01—0,02% добавки. В таком именно количестве присутствует витамин Е — токоферол в жировой ткани, в липидах биомембран, в кукурузном масле и т. п. В таком соотношении добавляются и искусственные фенольные антиоксиданты к жирам, подлежащим более или менее длительному хранению.

В рассмотренных выше уравнениях семихинонный радикал ингибитора выступает в качестве конечного продукта ингибирования, обрывающего цепь. Но можно представить себе наряду с этой и другие возможности. Феноксильный радикал может и непосредственно взаимодействовать с окислительным радикалом; «платой» за исчезновение двух радикалов может стать их соединение в одну моле-

кулу. Наконец, и семихинонные радикалы, и образующиеся из них хиноны, обладающие более высокой реактивностью, чем исходные восстановленные фенолы, могут оказывать достаточно сильное и разнообразное воздействие на структуры клеток, на белки-ферменты и нуклеиновые кислоты, вмешиваться в течение обменных реакций.

Так или иначе, в основе разнообразных проявлений биологической активности фенольных соединений, их превращений в растительном и животном организме лежит вытекающая из их химической структуры склонность к обратимому окислению.

ФЕНОЛЫ В РАСТИТЕЛЬНОМ МИРЕ

При рассмотрении структуры растительных фенольных соединений, относящихся к разным классам, рядам и группам, шла речь о том, что те или иные представители этих веществ встречаются в тканях любого растительного организма. Среди весьма многочисленных и разнообразных соединений фенольной структуры есть крайне редкие, встречающиеся лишь у растений одного вида, рода или семейства. Обнаружение такого вещества помогает при классификации растений. Другие встречаются в растительном мире практически повсеместно. Это антоцианы и их агликоны — антоцианидины, флавонолы (кемпферол, кверцетин, мирицетин), лейкоантоцианидины (лейкоцианидин, лейкодельфинидин), производные коричной кислоты (*п*-кумаровая, кофейная, синаповая и феруловая кислоты), а также эллаговая кислота. Наконец, подлинно всеобщее распространение в органическом мире, включая животных и человека, имеют лишь тирозин, входящий в состав растительных и животных белков, и убихиноны (кофермент Q) — обязательные участники универсальной дыхательной цепи, системы митохондриального транспорта электронов.

Есть в этом почти необъятном мире веществ свои лилипуты и свои великаны, причем рост последних происходит подобно слиянию речек и ручейков в огромное озеро или море. Одни обитатели царства фенолов существуют лишь краткие мгновения, торопясь растратить, сбросить «распирающую» их избыточную энергию, чтобы превратиться в спокойных и солидных «граждан». Таковы фенольные радикалы семихиноны, сливающиеся в процессе окислительной конденсации в огромные разветвленные

нити и сети, образуя структуру меланина. Другие придают разнообразную окраску цветам и плодам и умирают вместе с ними. Третьи одевают снаружи стволы и ветви деревьев, образуют жесткие прокладки между клетками, оставаясь годами и десятилетиями неизменными, охраняя покой и безопасность внутренних, живых тканей растений.

Многочисленность и разнообразие этих соединений, их обязательное присутствие убеждают: фенолы нужны растениям, это важные детали жизненного механизма. «Наряду с сахарами, аминокислотами, органическими кислотами, фосфорными эфирами, нуклеотидами, хлорофиллом, каротиноидами и некоторыми другими соединениями полифенолы являются обязательными компонентами растений. Если такое предположение справедливо, то мы вправе допустить, что фенольные соединения должны играть важную роль в обмене веществ растений. К сожалению, приходится констатировать, что наши знания в этой области пока далеко не полны» [2].

С тех пор как были написаны эти строки, прошло 20 лет. Сегодня мы знаем о роли фенольных соединений намного больше, чем тогда. В какой-то мере эти знания изложены в этой главе. Но никто не может сказать с уверенностью, сколько еще непрочитанных глав посвящено растительным фенолам в великой книге природы.

УЧАСТИЕ В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ

Разнообразие структуры фенольных соединений столь значительно, что можно не сомневаться в том, что и функции, выполняемые ими в растительном организме, также достаточно разнообразны.

Ясна и значительна уже упоминавшаяся роль убихинона в транспорте электронов по дыхательной цепи митохондрий. Двигаясь по ступенькам этой лестницы, атомы водорода, электроны постепенно, ступеньками отдают химическую энергию, запасенную в структуре органических соединений. Это облегчает ее использование для работы мышц, для поддержания температуры тела и т. п. Этому назначению соответствует и весьма своеобразная, специализированная, структура молекулы убихинона, существенно отличающейся от остальных фенольных молекул.

---

[2] *Запрометов М. Н.* Биохимия катехинов. М.: Наука, 1964, с. 7.

А что же остальные фенолы? Взгляды на их физиологическую роль существенно изменялись с развитием науки. К середине XIX в. были известны главным образом дубильные вещества и по поводу их роли существовала фактически единая точка зрения: они рассматривались как инертные и бесполезные тупики обмена веществ растений, как продукты своеобразного выделения.

Другая точка зрения исходила из представления о дубильных веществах как резервном материале, накапливающемся в период покоя растений и расходующемся летом, подобно крахмалу и липидам. Как мы увидим далее, известная доля истины есть в каждом из этих представлений, во всяком случае, применительно к некоторым полимерным фенолам. Так, гуминовые кислоты почвы, образующиеся при переработке и превращениях растительных меланинов, лигнинов, дубильных веществ, представляют собой основу плодородия почвы, успешно утилизируются вновь растениями каждую весну и лето.

Но относительно основной массы фенольных соединений растений первые серьезные научные представления начали формироваться в начале XX в. Первым, кто стал отводить фенолам активную роль в обмене веществ растений, был выдающийся русский ученый В. И. Палладин. В 1908—1916 гг. он предположил, что фенолы играют роль кофакторов в процессе дыхания растений. По его представлениям, окисленные формы фенольных соединений — хиноны — присоединяют к себе атомы водорода на самых конечных этапах дыхательной цепи. Палладин назвал хиноны дыхательными пигментами, а после присоединения водорода (когда они превращаются в исходные фенольные соединения) — дыхательными хромогенами, которые специальными ферментами окисляются за счет кислорода воздуха в хинонные формы и снова участвуют в дыхательной цепи. Таким образом, в этой гипотезе фенолы служили связующим звеном между водородом, подвергающимся окислению в митохондриях органического вещества, и кислородом воздуха.

Эта гипотеза нашла свое дальнейшее развитие в трудах А. И. Опарина (1922—1927 гг.), которому удалось показать, что система, состоящая из фенола (хлорогеновой кислоты) и окисляющего его фермента фенолоксидазы, окисляет аминокислоты, полипептиды и даже белки.

В дальнейшем ученые уделили большое внимание ферментам, окисляющим фенольные соединения — поли-

фенолоксидазе и пероксидазе, их распространению в растительном мире. Было установлено, что у высших растений они встречаются закономерно и отличаются высокой активностью. Обобщая эти данные, Сент-Дьердьи в 1937 г. разделил высшие растения на две большие группы по типу их дыхания: фенолоксидазную и пероксидазную, предполагая, что именно эти ферменты в комбинации с фенолами осуществляют в соответствии с теорией Палладина конечные этапы дыхания растений.

Всеобщее распространение фенолов и соответствующих ферментов в растительном мире служило достаточным основанием для того, чтобы представление об участии в нормальном дыхании растений в качестве концевых ферментов приобрело широкую популярность в 40—50-х годах нашего столетия.

Эта концепция не отвергнута окончательно и сейчас, хотя хорошо известно, что в тканях животных и микроорганизмов (дрожжей) роль концевой оксидазы выполняет совсем другой и единственный фермент — цитохромоксидаза; она содержится также в тканях растений и обладает значительно большим сродством к кислороду, чем фенолоксидаза и пероксидаза. Следовательно, есть все основания думать, что и в тканях растений цитохромоксидаза играет главную, если не исключительную, роль на конечном этапе тканевого дыхания. Но цитохромоксидаза не нуждается в фенолах в качестве кофакторов. Значит, роль фенолов как кофакторов дыхания несравненно скромнее, чем казалось Палладину, Опарину, Сент-Дьердьи и другим ученым. Лишь в определенных условиях они в комбинации с соответствующими ферментами играют роль в нормальном окислительном обмене. Так, например, в клубнях картофеля основной оксидазой является фенолоксидаза.

Есть еще один очень серьезный аргумент против признания за фенолоксидазой (или пероксидазой) в комбинации с фенолами важной роли в нормальном дыхании растений. Дело в том, что в норме основная доля энергии, освобождающейся при окислении, расходуется на биосинтез других соединений. Чтобы использование этой энергии стало возможным и удобным, она запасается в форме фосфатных соединений (например, АТФ — аденозинтрифосфата). Для обычной дыхательной цепи, заканчивающейся цитохромоксидазой, хорошо известно сопряжение с окислительным фосфорилированием — системой запасания энергии в виде АТФ. А для фенолоксидазной

и пероксидазной систем такое сопряжение неизвестно. Это не значит, что его нет вообще. Но если оно и существует, то серьезной роли не играет.

Достоверно известна лишь роль убихинонов, играющих роль переносчиков водорода в дыхательной цепи митохондрий на участке между флавопротеинами и цитохромами.

Возможно, что в качестве промежуточных звеньев дыхательной цепи выступают и другие встроенные в мембрану митохондрий фенольные кофакторы: α-токоферол (витамин E) и фитилнафтохинон (витамин K_1), способные к обратимому окислению.

Родственные по своей структуре убихинонам, фенольные кофакторы участвуют в переносе водорода в процессе фотосинтеза. Этот процесс протекает в хлоропластах, и пластохиноны играют в нем важную роль. Видимо, и другие фенолы (предположительно флавоноидной природы) участвуют в этом процессе, существенно увеличивая скорость сопряженного с фотосинтезом фосфорилирования. Запрометову и Колонковой (1967 г.) удалось показать, что катехины и кверцетин синтезируются в хлоропластах и, следовательно, выполняют в них какие-то физиологические функции, связанные с осуществлением фотосинтеза.

Некоторые фенольные соединения, такие, как йодированный фенол — гормон щитовидной железы тироксин, а также кемпферол, кверцетин, флоридзин, могут тормозить окислительное фосфорилирование, временно разобщать дыхание и фосфорилирование. Неясно, должны ли они для этого предварительно превращаться в хиноны.

Наконец, фенольные соединения могут использоваться растительными клетками наравне с сахарами в качестве просто «горючего материала», источника энергии. Запрометов еще в 1959 г. показал, что меченые катехины, как введенные в побеги чайного растения, так и синтезированные в них, в основном сгорают и выделяются в виде углекислоты. Время полураспада простых катехинов составляет около 50 ч, а их соединений с галловой кислотой — 70 ч. Эти данные подтвердили и другие исследователи.

Таким образом, не только микроорганизмы, но и растения способны расщеплять ароматические ядра и использовать запасенную в них энергию в своих интересах для разнообразных процессов жизнедеятельности.

ФЕНОЛЫ И РОСТ РАСТЕНИЙ

Участие в управлении ростом растений — одна из возможных функций растительных фенольных соединений. Главная роль в регуляции роста принадлежит трем группам так называемых гормонов роста. Это ауксины, гиббереллины и кинины.

Гиббереллины — это дитерпеноиды, сложные оксициклические (но не ароматические) соединения; ауксины — производные индола (например, индолил-3-уксусная кислота); кинины построены из ядер азотистого основания пурина;

Ауксины ускоряют рост корней, растяжение клеток, подавляя в то же время рост боковых побегов. Гиббереллины в первую очередь способствуют росту стебля. Специальность кининов — ускорение роста листьев и работы фотосинтетического аппарата.

В модельных опытах фенольные соединения в высоких концентрациях тормозят ростовые процессы, хотя не так уж редко один и тот же фенол в малых дозах усиливает рост, а в больших — угнетает.

Могут тормозить рост растений такие широко распространенные соединения, как кумарин и многие его производные: скополетин, скополин, эскулин; некоторые фурокумарины: ангелицин, ксантотоксин, бергаптен и др.; флаваноны нарингин и нарингенин; халкон флоридзин, изофлавоны. В меньшей степени в роли ингибиторов роста выступают фенолокислоты (кофейная, *о*- и *п*-оксибензойные).

Очень интересно, что в роли ингибиторов ростовых процессов, как правило, выступают фенольные соединения с *орто*- и *пара*-расположением гидроксилов (т. е. склонные к обратимому окислению в хиноны), тогда как *м*-фенолы, неспособные к такому превращению, стимулируют рост.

Такие различия структуры и свойств фенолов позволяют предполагать, что торможение роста в большой мере является результатом «работы» хинонов.

Ингибиторы роста фенольной природы накапливаются преимущественно в частях растений (клубни, «спящие» почки), переходящих в состояние покоя с наступлением холодов. Высокое содержание лейкоантоцианидинов, кумаринов, изофлавонов в кожуре или оболочке семян препятствует их преждевременному прорастанию. Лишь попав во влажную и теплую почву, семена набухают, т. е.

поглощают влагу; значительная часть молекул ингибиторов при этом вымывается и семя может прорастать. Семена хлопчатника начинают прорастать после того, как присутствующие в их оболочке фенолы (катехины и лейкоантоцианы) подвергнутся конденсации.

Таким образом, фенольные соединения — важнейшие регуляторы покоя растений; накапливаясь осенью, они подготавливают растения к переходу в состояние зимнего покоя, подавляя распускание почек, растяжение стеблей, рост побегов.

Флавоноиды (агликоны и гликозиды), многие фенолокислоты и коричные кислоты, в сущности, не являются регуляторами роста растений, хотя и оказывают на этот процесс слабое стимулирующее или тормозящее влияние в зависимости от их содержания в тканях растения. По-видимому, фенольные соединения нельзя считать настоящими ростовыми гормонами, такими, как индолил-3-уксусная кислота (ауксин), гибберелловая кислота, кинетин или абсцизовая кислота, потому что влияют они на ростовые процессы в гораздо более высоких концентрациях, чем истинные фитогормоны.

Ростовой эффект фенольных соединений может рассматриваться как косвенный результат некоторых биохимических механизмов. В частности, фенолы обладают способностью тормозить клеточные деления (митозы).

Весьма вероятно, что это действие связано с окислением фенолов в хиноны. Этот эффект проявляется лишь при накоплении фенольных соединений в достаточно больших количествах и приводит к ослаблению действия всех ростовых гормонов.

Физиологическая роль фенольных соединений состоит в изменении интенсивности ростовых процессов в зависимости от времени суток, сезона года, наступления засухи и т. п.

Снижение концентрации фенолов в вечернее и ночное время, особенно весной, стимулирует рост растений. Любопытно, что и у животных, и у человека уровень фенольного гормона адреналина в крови снижается в ночное время, что увеличивает частоту митозов в тканях, их рост (ингибитором которого является адреналин). Накопление фенольных соединений осенью и зимой в почках, верхушках побегов, в листьях (наряду со снижением содержания гормонов роста) облегчает переход растений в состояние покоя.

Регулятором синтеза и накопления фенолов является солнечный свет, продолжительность светового дня. Так, рост проростков растений из семян ускоряется ростовыми гормонами, и это обеспечивает преодоление механического препятствия — почвенного покрова — и выход проростка на поверхность.

Под воздействием солнечного света в проростке появляются и накапливаются не только хлорофилл, но и антоцианы, другие фенолы и рост проростков замедляется. Свет как бы переключает синтез фенольных соединений проростка с образования лигнина и пектинов, нужных во время роста стебля, на образование антоцианов, кумаринов и других ингибиторов роста.

Управляющий сигнал света передается на системы синтеза фенольных соединений через фитохромную систему и оказывает влияние на фотосинтез. Фенольные соединения выступают, таким образом, в роли одного из важных звеньев регуляции ростовых процессов.

Основной структурный элемент клеточных стенок и главная опорная конструкция растительных тканей — полимерные молекулы углеводов — целлюлозы (клетчатки), а также гемицеллюлозы и пектиновых веществ. Однако наряду с ними важное значение имеет лигнин — обязательный компонент структуры растительных клеточных стенок.

Лигнин — обычный продукт окислительной ферментативной конденсации коричных спиртов, а также один из конечных продуктов превращений фенольных соединений в растительных клетках. Лигнин в процессе «локального выделения» пропитывает клеточные стенки, приводит к их упрочению.

Благодаря этому процессу, благодаря особой сложной структуре молекул лигнина и его комплексов в растениях образуются такие важные и необходимые структуры, как проводящие сосуды, дыхательные трубочки (трахеиды) растений. Лигнин, таким образом, представляет собой основу структуры стенок сосудов.

Важную опорную функцию выполняют и содержащие лигнин стенки клеток. Некоторую роль в этом отношении играют также дубильные вещества растений, таннины.

ПАССИВНАЯ ЗАЩИТА И АКТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

Одна из самых важных функций растительных фенольных соединений — защитная. Конечно, в этом ответственном деле участвуют не только фенолы. К тому же патогенные микроорганизмы — возбудители болезней растений — очень разнообразны, вооружены самыми различными приспособлениями для проникновения и размножения в тканях растений. И защита от них должна быть столь же специализированной. Поэтому имеет значение не только и не столько общее количество фенольных соединений в тканях растений (нередки случаи, когда микроорганизмы поражают и растительные организмы, весьма богатые фенолами), сколько наличие среди них веществ, избирательно угнетающих именно данный патоген.

Характерный пример: сорта лука с окрашенными наружными чешуйками содержат протокатеховую кислоту, подавляющую развитие нескольких патогенных грибов и других микроорганизмов. Но черный грибок Aspergyllus niger не только не ингибируется протокатеховой кислотой, но даже «с аппетитом» употребляет ее в качестве единственного источника углерода. Ясно, что от этого патогена протокатеховая кислота не защита.

Защитная роль фенольных соединений в растительном организме реализуется разными путями.

Прежде всего фенолы (в особенности конденсированные) одновременно со структурной и опорной функциями выполняют и роль защитных барьеров на пути механических, химических, термических (заморозки, засухи) и, конечно, болезнетворных воздействий. Древесная кора, оболочки семян, плодов и ягод, клубней, другие покровные ткани содержат повышенные количества дубильного вещества, флавоноидов, фенолокислот и образуют защитный покров, предохраняющий более ценную и более нежную сердцевину растений, семян, плодов как от физических и химических, так и от биологических повреждений (вредных насекомых, грибов и т. п.), препятствуют их проникновению в глубь тканей.

В листьях яблони и груши таким веществом является флоридзин. Фенольные гликозиды оболочки клеток мха предотвращают его гниение после отмирания и способствуют образованию торфа. Фенольные лишайниковые кислоты, как и гуминовые кислоты почвы, угнетают размножение многих бактерий и плесеней.

Кроме пассивной барьерной функции, многие более простые фенольные соединения, образующиеся в ходе нормального обмена веществ, активно воздействуют на определенные микроорганизмы, убивая их или прекращая их размножение, отпугивают насекомых. Соединения такого типа открыл и назвал фитонцидами (от греческого phytos — растительный и латинского cidus — убивающий) советский ученый Б. П. Токин. Первоначально к фитонцидам относили только летучие вещества растений. В их числе были открыты наряду с эфирными маслами и смолами также кумарины, некоторые фенольные альдегиды, гликозиды и т. п. Летучие фитонциды томатов, например, отпугивают бабочек-капустниц и их гусениц, а также домашних мух и других насекомых. В последние годы понятие «фитонциды» было расширено; к числу нелетучих фитонцидов относят катехины, антоцианы, фенолокислоты и даже дубильные вещества. В сущности, это большая группа антибиотиков растительного происхождения, некоторые из них нашли применение и в медицине. Выраженной антибиотической активностью обладают простые фенолы (пирокатехин, гидрохинон, пирогаллол) и особенно образующиеся из них хиноны; фенолкарбоновые кислоты, 2-оксибензофеноны, оксикоричные кислоты и альдегиды, кумарины и даже некоторые флавоноиды.

Новобиоцин — антибиотик кумариновой природы, выделенный из грибков Streptomyces, действует на протей и на некоторые другие болезнетворные микробы, против которых бессильны пенициллин и другие антибиотики. В послевоенные годы из плодов клена был выделен антибиотик ацерин, при изучении его химической структуры выяснилось, что эта галловая кислота. Ее метиловый и этиловый эфиры также являются природными антибиотиками ряда растений. Галлаты сильно угнетают рост туберкулезной палочки, ряда плесеней и грибов, некоторых патогенных для растений бактерий, обладают противовирусным действием. Группа антибиотиков антрациклиновой природы (адриамицин, рубомицин, дауномицин, карминомицин), вырабатываемых лучистыми грибками, успешно применяется для лечения злокачественных опухолей человека. Антибиотическими свойствами обладают фенольные соединения чая, некоторых вин, ягод.

Наряду с фитонцидами — нормальными продуктами жизнедеятельности — в растениях вырабатываются и антибиотики другого рода, они возникают только в ответ на проникновение патогенных микроорганизмов. Такие

вещества получили название фитоалексинов. Большинство из них имеет фенольную природу. Таковы пизатин (фитоалексин гороха), фазеолин фасоли, оксифазеолин сои, медикарпин из люцерны. Фитоалексины возникают в погибающих под воздействием паразита клетках растения-хозяина. При этом разные возбудители вызывают образование одного и того же фитоалексина у данного вида растений. Следовательно, их образование — реакция неспецифическая, закодированная в наследственности растения-хозяина. Проникновение паразита — лишь сигнал к выработке фитоалексина.

Фитоалексин очень точно воздействует на самые уязвимые точки как собственной клетки, пораженной патогеном, так и клеток самого возбудителя, вызывая подавление биосинтеза нуклеиновых кислот и белков, повышение проницаемости биомембран, такое нарушение окислительного обмена, при котором освобождающаяся при окислении энергия не запасается и не используется. Поражение центральных процессов жизнедеятельности — причина универсальности действия фитоалексина.

Фитонциды и фитоалексины — это разные формы реакции иммунитета растений, разные типы антибиотиков. Роль фенольных соединений в развитии этих реакций иммунитета весьма велика. Но защитная роль фенольных веществ не ограничивается и не исчерпывается их участием в формировании барьеров и антибиотической активностью. И те фенолы, которые нетоксичны для паразитов и не убивают их непосредственно, могут участвовать в других, более сложных реакциями иммунитета. К их числу относятся раневые реакции и реакции «сверхчувствительности».

Раневые реакции мы рассмотрим на примере повреждения клубней картофеля, но они развиваются и у других растений. Механическое повреждение (порезы, царапины и т. п.), разрушая защитные барьеры клубня, облегчает проникновение инфекции. Ответная раневая реакция со стороны тканей клубня воздвигает на пути инфекции новый барьер. Прежде всего повреждение усиливает размножение клеток в области травмы. Из делящихся клеток формируется «заменитель» поврежденной оболочки клубня — так называемая раневая перидерма — несколько рядов вытянутых клеток, образующих барьер, который напоминает по упаковке клеток кирпичную кладку. Одновременно резко усиливается процесс образования в клубне новых молекул фенольных соединений и приток их из более глубоких слоев. Фенолы пропитывают формирующуюся оболочку, их

концентрация повышается до уровня, характерного для естественной оболочки клубня.

Механическое повреждение приводит к тому, что ферменты (фенолоксидазы и пероксидазы), которые в здоровой клетке пространственно отделены от своих субстратов-фенолов, частично освобождаются и вступают в контакт с фенольными соединениями. В результате развивающегося окисления образуются семихинонные радикалы и хиноны, токсичность которых по отношению к патогенным возбудителям значительно выше. Кроме того, развивающаяся под влиянием оксидаз окислительная конденсация фенолов приводит к образованию темноокрашенных полифенольных соединений типа таннинов, меланинов, которые довершают формирование защитного барьера.

В тех случаях, когда механического повреждения тканей растения нет, проникающий паразит также нарушает их целость, частично высвобождает окислительные ферменты и развивается ответная реакция тканей растения, которая очень напоминает раневую. В месте проникновения возбудителя и в прилегающих тканях также увеличивается концентрация фенолов (за счет усиленного синтеза и притока), возрастает потребление кислорода, активность фенолоксидаз и пероксидаз. Интересно, что у растений, устойчивых к данному паразиту, эти изменения развиваются быстрее и выражены сильнее, чем у чувствительных, восприимчивых сортов или видов.

Окисляющиеся фенолы превращаются в хиноны, которые токсичны не только для патогенного гриба, бактерии или вируса, но и для клеток растения-хозяина. Поэтому в условиях быстрого накопления хинонов погибают как проникшие паразиты, так и поврежденные ими клетки растения. На листьях или других органах растения появляются пятна некроза — омертвевших клеток, окрашенные в темнокоричневый или черный цвет полимерными фенолами, продуктами окислительной конденсации. Такие пятна, например, появляются на листьях табака при заражении вирусом, откуда и сама болезнь получила название табачной мозаики. Растение жертвует частью своих клеток, которые «кончают самоубийством», погребая под трупами проникших в ткань паразитов. У растений разных видов в этих реакциях участвуют разные фенолы. У картофеля, капусты и других овощей это хлорогеновая кислота, катехины, пирокатехин, гидрохинон; у хлопчатника — госсипол и т. п. Но сущность процесса аналогична. Такие реакции «сверхчувствительности» характерны для многих высших расте-

ний. Они удачно дополняют действие других факторов иммунитета и в большинстве случаев обеспечивают выживание растения, его победу в смертельном единоборстве. Участвуют в них фенольные соединения ряда пирокатехина, гидрохинона и пирогаллола, способные к переходу в хиноны.

Таким образом, фенольные соединения — активные и даже главные «действующие лица» основных реакций иммунитета растений, играющие важную роль и в качестве элементов пассивной защиты (барьеры), и орудий защиты активной, антибиотической (фитонциды, фитоалексины), и в развитии раневых и некротических реакций. Для конечного результата сражения между микроорганизмом и растением-хозяином (макроорганизмом) имеет важное значение и концентрация фенолов в месте проникновения паразита, и быстрота его накопления после заражения, и скорость развития их окисления, особенно присутствие и накопление тех фенолов, которые наиболее эффективно воздействуют именно на данный грибок или вирус.

Любопытно, что механизмы ингибирования размножения паразитов и угнетения роста самих растений очень близки, даже, может быть, аналогичны. В обоих случаях решающее значение имеет накопление фенолов в ингибируемых клетках, их окисление (ферментативное и неферментативное) с образованием хинонов. Вот яркий пример того, как природа, живые клетки решают принципиально различные задачи одним и тем же путем, достигают максимума эффекта, используя минимум средств.

Заслуживает внимания еще одна сторона защитного действия фенолов. Речь идет об их способности защищать наследственный механизм растительных клеток от нарушений его работы — мутаций (от латинского mutatio — изменение). С одной стороны, многие классы фенольных соединений увеличивают частоту мутаций. Окисление фенолов усиливает их мутагенное и тормозящее клеточное деление (антимитотическое действие). А. М. Кузин с сотр. установил, что окисление фенолов под влиянием воздействия ионизирующей радиации приводит к образованию веществ, обладающих высокой мутагенной активностью.

При уменьшении дозы или концентрации фенольного соединения наблюдается переход мутагенного действия в антимутагенное, подобно тому как малые дозы фенольных ингибиторов роста растений или фитонцидов действуют стимулирующе.

Натриевая соль галловой кислоты в очень малых кон-

центрациях (порядка 0,00001 мг/л) уменьшает частоту мутаций у конских бобов, а в концентрациях 0,01—100 мг/л увеличивает ее сравнительно с естественным уровнем мутирования. Аналогичное действие оказывает пропиловый эфир галловой кислоты. Позднее значительная антимутагенная активность была обнаружена у комплекса, катехинов и комплекса фенольных соединений из оболочки конских бобов.

Можно думать, что в естественных условиях в растениях фенольные соединения защищают наследственный механизм клеток от мутагенных агентов. Можно предполагать также, что антирадикальная активность фенолов, их способность тормозить свободнорадикальные реакции играет в антимутагенном эффекте важную роль. Ведь мутагенные агенты (такие, как ионизирующая радиация, ультрафиолетовые лучи, многие химические мутагены) действуют путем образования свободных радикалов, которые продолжают развитие сложной цепи превращений. Обезвреживая эти мутагенные радикалы, фенольные соединения уменьшают опасность образования наследственных нарушений. Возможно также, что фенольные вещества препятствуют мутагенам воздействовать на ДНК.

Насколько основательны эти гипотезы, покажет опыт. Так или иначе фенольные соединения участвуют практически во всех защитных реакциях растений, как пассивных, так и активных, играют роль универсального средства обороны от всяческих вредных воздействий.

ФЕНОЛЫ — КРАСЯЩИЕ ВЕЩЕСТВА РАСТЕНИЙ

Антоцианы, как уже говорилось, придают цветкам розовую, алую, красную, лиловую, синюю окраску. Халконы, ауроны, некоторые флавонолы отличаются желтой окраской, а флавоновые гликозиды наряду с антоцианами придают окраске цветков голубой оттенок. Флавоны содержатся в цветках белой и слоновой кости окрасок. Яркая и разнообразная окраска цветков в сочетании с капельками нектара привлекает насекомых, которые на лапках и брюшке переносят пыльцу с цветка на цветок и тем способствуют их опылению. В этом тонком и совершенном механизме окраска цветков представляет собой важнейшую и необходимую деталь.

Впрочем, некоторые наблюдения за участием насекомых в опылении цветковых растений не подтверждают эту общепризнанную и, казалось бы, безупречную в своей ло-

гичности теорию. Выяснилось, например, что пчелы, эти непревзойденные опылители, очень близоруки: далее чем за метр они просто не видят цветков. Стало быть, выбирая маршрут, они руководствуются не окраской цветков, а запахом (а также, возможно, памятью). Установлено также, что пчелы, шмели и другие насекомые-опылители при каждом вылете посещают цветки с разной окраской. Выходит, что последняя не играет особой роли в определении маршрута насекомых. Каков же тогда смысл окраски цветов?

Присутствие пигментов, обусловливающих окраску, связано с поглощением и использованием солнечных лучей. Все красители, и в их числе пигменты растений, — это своего рода хитроумные приспособления, ловушки солнечных лучей, избирательно работающие фильтры. Хлорофилл поглощает из белого света солнца красные и сине-фиолетовые лучи, используемые в процессе фотосинтеза для образования сложных органических соединений из простых минеральных веществ почвы и воздуха. Желто-зеленые лучи солнечного спектра, не улавливаемые хлорофиллом, отражаются и рассеиваются фотосинтезирующими органами растений и, попадая на сетчатку глаза, воспринимаются нами как характеризующие зеленую окраску листьев, стволов, побегов растений.

Яркоокрашенные цветки в силу наличия разнообразных, главным образом фенольных, пигментов улавливают лучи другой длины волны из состава солнечных и превращают их в другие формы энергии. Она используется для созревания пыльцы и яйцеклеток цветковых растений, выработки ароматических веществ, повышения температуры в органах размножения растения по сравнению с окружающей средой (что ускоряет течение обменных процессов и созревание яйцеклеток). Чашевидные венчики горных и арктических цветков действуют как своего рода рефлекторы, вогнутые зеркальца, концентрируя солнечный свет в центре цветка, где температура может превышать окружающую даже на 8° С. Поворачиваясь в течение светового дня за солнцем, цветы максимально утилизируют его энергию. А с наступлением сумерек, закрываясь или поворачивая цветок книзу, они максимально сохраняют уловленную энергию. Наконец, высокая концентрация фенолов может играть роль приспособления для защиты наследственного аппарата растений от мутагенных воздействий.

Антоцианы наряду с каротиноидами, ксантофиллами и другими пигментами, придают окраску плодам, ягодам,

семенам. Окраска привлекает птиц, животных, насекомых; поедая плоды, они способствуют распространению семян растений, сохранению и расширению ареалов их видов. Окраска полезна и для защиты растений от избытка лучей солнца. Вероятно, поэтому в горах с высотой окраска цветков становится все ярче, гуще. Из пигментов наиболее важен в этом отношении меланин. Особенности строения делают его идеальным «молекулярным ситом», в ячейках которого застревают и обезвреживаются радикалы, возникающие под влиянием ультрафиолетовых лучей. Штаммы микроорганизмов, содержащие меланиновые пигменты, столь устойчивы к действию солнечного ультрафиолета, космических лучей, что живут и размножаются в высоких слоях атмосферы, в горах, пустынях, в Арктике и Антарктике — там, где их неокрашенные родичи гибнут. Меланин, сосредоточенный в поверхностных слоях оболочки клеток, спор, гиф грибов, защищает микроорганизмы и от действия ферментов, выделяемых микробами-антагонистами в почве.

У бактерий и грибов встречаются и другие пигменты фенольной природы. Азотобактерии синтезируют пигменты из фенолокислот (3,4-диоксибензойной) и аминокислот аланина, серина. Нередки пигменты, производные бензо-, нафто- и антрахинона, сходные по свойствам с меланином.

Растительные пигменты фенольной природы нетоксичны и к тому же обладают ценными антиокислительными, Р-витаминными свойствами. Заманчиво использовать их как пищевые красители вместо ранее применявшихся синтетических веществ, ныне признанных небезвредными. Пищевые красители нужны и для окраски сыров, масел, и для использования в кондитерской промышленности при изготовлении кремов. Особо дефицитны красные красители. Антоцианы же оказались, как правило, непригодными для такого использования в силу своей нестойкости.

В нашей стране М. А. Бокучава с сотрудниками разработал набор пищевых красителей из продуктов окисления катехинов. Чтобы получить красный цвет, к нему добавляют пигмент столовой свеклы — бетацианин, причем наблюдается взаимная стабилизация красителей. Недавно получен также красный пищевой краситель с удовлетворительными свойствами из оболочки зерен сорго (близкого родственника проса). В состав красителя входят антоцианидины пеларгонидин, цианидин, флавонол кверцетин и

вещества, обеспечивающие новому красителю стабильность.

Так люди поставили себе на службу и эту способность растительных фенолов — способность улавливать и преобразовывать энергию солнечных лучей.

ФЕНОЛЫ И ПЕРЕРАБОТКА РАСТИТЕЛЬНОГО ПИЩЕВОГО СЫРЬЯ

Фенольные соединения входят в состав всех без исключения растительных продуктов, используемых в пищу человеком. В ряде случаев вкусовые и питательные качества продукта зависят от состава и превращений содержащихся в нем фенолов. Переработка растительного сырья и получение из него конечного продукта, употребляемого в пищу, связаны поэтому во многих пищевых производствах с изменениями фенольных соединений. Это относится в первую очередь к производству черного чая, кофе, какао, шоколада, вина, коньяков, сидра, пива.

Чай. Классические исследования советских ученых А. И. Опарина, А. Л. Курсанова, М. Н. Запрометова, М. А. Бокучава, а также Е. Робертса и других зарубежных ученых показали, что окислительные превращения фенолов, главным образом катехинов, лежат в основе процесса переработки молодых листочков и побегов чайного растения в черный чай. Листья чайного растения содержат наряду с катехинами также достаточно активную фенолоксидазу. В неповрежденных листьях они пространственно разделены и не взаимодействуют. Но после их подвяливания и раздавливания изоляция нарушается и начинается энергичное окисление фенолов (ферментация). Основная масса катехинов окисляется с образованием димерных продуктов. Они-то и придают чаю его характерный цвет и вкус. Катехины, точнее, образующиеся из них хиноны, вовлекают в процесс также аминокислоты, способствуя и их окислению, и дезаминированию. Образующиеся при этом из аминокислот альдегиды придают чаю характерный аромат, букет.

Но процесс ферментации не должен заходить слишком далеко. Наиболее окисленные полимерные продукты катехинов переходят в нерастворимое состояние и, таким образом, не усваиваются человеком. Чтобы этого не случилось, в процессе производства чая процесс ферментации не доводят до конца, удерживают его в таком режиме, чтобы окислительная конденсация не заходила дальше

образования димеров и тримеров. От соблюдения этого режима во многом зависит качество готового продукта. Разработанный советскими учеными биохимический метод контроля чайного производства помогает решать эти сложные задачи.

Какао, шоколад. Сырьем для их производства являются плоды дерева какао, растущего в странах тропической Африки. Бобы какао богаты маслом, ценными белками, а также фенольными соединениями (это катехины и лейкоантоцианидины). Присутствие этих наиболее восстановленных фенолов в готовом продукте нежелательно, они придают ему терпкий вкус. Поэтому при изготовлении порошка какао и шоколада одной из главных задач является окисление этих соединений путем обжаривания и размола бобов. Такая комбинированная термическая и механическая обработка сырых (зеленых) бобов приводит к достаточно полной окислительной конденсации катехинов и лейкоантоцианидинов. Образующиеся при этом меланиноподобные поликонденсаты и придают готовому продукту присущий ему цвет, вкус и аромат.

Вино. Фенольные соединения содержатся как в соке и мякоти винограда, так и в оболочке плодов. В виноделии фенолы также подвергаются превращениям, протекающим медленнее, чем в производстве чая, и в основном без участия ферментов, в процессе самоокисления.

Наибольшую роль фенольные соединения играют в производстве красных вин, столовых и десертных. Носителями характерной окраски и здесь являются антоцианы, главным образом гликозиды мальвидина. Режим окисления фенольных соединений контролируется в производстве красных вин температурным режимом, сроками разлива, добавками сахара.

Важную роль играют фенольные соединения также в производстве белых столовых вин так называемым кахетинским способом, издавна практикуемым в Грузии. В этом производстве подвергается брожению не чистый виноградный сок, а сок вместе с мезгой. Поскольку мякоть и оболочки плодов винограда содержат значительное количество разных фенольных соединений, такой способ приготовления вина благоприятствует его обогащению фенолами. Кахетинские вина содержат благодаря этому значительное количество катехинов, лейкоантоцианидинов и продуктов их окисления.

Коньяк. В этом производстве фенолы экстрагируются крепким спиртом из дубовой древесины бочек в процессе

длительного хранения и настаивания. Извлекаемые спиртом фенолы подвергаются и в этом производстве сложным превращениям, но они протекают иначе, чем в виноделии и чайном производстве. Растворенные в спирте сложные фенолы дубовой древесины подвергаются не окислительной конденсации, а, наоборот, частично гидролизуются, расщепляются; освобождающиеся при гидролизе гидроксильные группы подвергаются некоторому окислению.

Фенолы древесины дуба имеют лигниновую и таннинoвую природу. После их экстракции и гидролиза в коньяках содержатся мономеры — альдегиды ванилина и его производных, галловая, *м*-дигалловая и эллаговая кислоты, а также некоторые количества гидролизуемых дубильных веществ. Набор фенолов коньяка, а следовательно, вкус, букет и цвет готового продукта определяются в основном полифенольным составом дубовой древесины.

Сидр. И в этом производстве решающее значение имеет полифенольный состав сырья — яблок. Для изготовления сидра используют специальные сорта яблок, особенно богатые фенолами (катехинами и лейкоантоцианидинами).

Фрукты и овощи также содержат значительные количества фенольных соединений. При их консервировании и переработке, производстве соков, компотов и т. п. технологи стремятся всячески предотвратить окисление фенолов исходя из двух независимых соображений. С одной стороны, это позволяет сохранить довольно высокую Р-витаминную активность исходного продукта. С другой — окисление фенолов нежелательно, так как вызывает потемнение окраски плодов, помутнение соков и отваров и, следовательно, ухудшает вид и товарную ценность продукта.

Появление бурой окраски на срезах яблок, груш, айвы, персиков, бананов, а также картофеля, баклажанов при их порче паразитами связано с окислением катехинов и других фенолов. В процессе самоокисления и ферментативного окисления фенолов возникающие активные продукты взаимодействуют с белками, образуя нерастворимую муть и осадки.

В некоторых случаях плоды (например, хурмы) становятся съедобными лишь после того, как содержащиеся в них фенолы подвергнутся окислению и конденсации.

Знание свойств фенольных соединений, их химических и биохимических превращений облегчает задачу технологов, способствует получению более высококачественных и ценных пищевых продуктов.

ФЕНОЛЫ РАСТЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Практически каждый растительный продукт, употребляемый в пищу человеком, содержит более или менее значительные количества фенольных соединений. В особенности это относится к фруктам и овощам. Овощи в большинстве случаев подвергаются предварительной механической (мойка, чистка, снятие кожуры, измельчение) и термической (варка) обработке. Те растительные продукты, которые употребляются человеком в пищу в природном виде (фрукты, ягоды, некоторые овощи), также измельчаются, разжевываются, смачиваются слюной в ротовой полости, и лишь после того начинается собственно пищеварение.

Такого рода обработка растительной пищи приводит к разрушению тканевых и клеточных барьеров. Это облегчает доступ пищеварительных ферментов и делает переваривание пищи более быстрым и полным.

На судьбу фенольных компонентов растительной пищи такая предварительная механическая и (зачастую) термическая обработка оказывает особое влияние. При таком воздействии на пищевые продукты фенолы в числе других ингредиентов растительной пищи становятся более доступными действию пищеварительных ферментов желудочно-кишечного тракта человека. Но еще до начала переваривания механическое разрушение клеточных стенок обеспечивает контакт фенолов с собственными окислительными ферментами — фенолоксидазами (действующими при участии молекулярного кислорода воздуха) и пероксидазами (окисляющими с помощью кислорода перекиси). Щелочная среда, характерная для ротовой полости, полости пищевода, выходного отдела желудка и кишечника, и температура тела человека способствуют этому окислению.

В желудке и особенно в кишечнике гидролизу олиго- и полимерных фенолов, облегчающему окисление, способствуют также ферменты пищеварительного тракта и кишечной микрофлоры. Таким образом, растительные фенольные соединения в пищеварительном тракте человека подвергаются частичному гидролизу и окислению, что в известной мере облегчает их всасывание. Определенная часть полифенолов, прежде всего конденсированных, не усваивается. Даже микробы, обитающие в кишечнике, и их ферменты не обеспечивают полного гидролиза полифенолов. Доля усвоенного вещества зависит от его химической природы, состава пищи, кислотности и ферментативной

активности пищеварительных соков (которая сильно колеблется у разных людей), скорости продвижения пищевого комка по кишечнику и т. п.

Что же происходит с фенольными соединениями пищи после их всасывания в кровь? Вся кровь, оттекающая от кишечника, системой воротной вены доставляется в печень и лишь затем поступает в общий круг кровообращения, транспортируется ко всем органам тела. Значительная часть фенолов пищи, частично гидролизованных и окисленных еще в просвете пищеварительного тракта, а затем и в печени, подвергается полному сгоранию до углекислоты и воды. Исследования Запрометова, выполненные с радиоактивно меченными катехинами, показали, что до 75% углерода фенольных соединений выделяется из тела подопытных крыс в течение первых суток опыта. Очевидно, в теле млекопитающих и человека осуществляются химические реакции гидроксилирования бензольного кольца, с последующим его разрывом и окислением углеродных фрагментов до CO_2 и H_2O. Очевидно, такова судьба не только катехинов, но и других флавоноидов, а также более простых фенолов. При введении меченого катехина крысам 37% метки обнаруживается в моче, 30% — в составе углекислоты выдыхаемого воздуха и 14% — в кале.

Таким образом, полностью сгорает в теле человека и животных не все количество фенолов, поступивших с пищей, а лишь более или менее заметная их часть. Судьба фенолов существенно зависит от способа их введения в животный организм. При поступлении через рот, с пищей, они, как уже описано выше, подвергаются воздействию окислительных и пищеварительных ферментов, частично гидролизуются и окисляются. При введении фенолов, минуя пищеварительный тракт (например, подкожно, внутримышечно или даже внутривенно), эти этапы воздействия выпадают. В результате полностью окисляется значительно меньшая часть введенного фенола, чем при его поступлении в желудок.

Рассмотрим основные пути превращения фенолов (кроме полного окисления) в организме животных и человека. Сугубо схематически в составе растительных фенольных соединений можно выделить три основных участка, способных к изменениям в процессе обмена веществ: это фенольные гидроксильные группы, бензольные кольца и присоединенные к ним боковые цепи, углеродные радикалы. Соответственно различают и три группы обменных реакций. Первая из них наиболее характерна для фенолов.

1. Фенольные соединения могут, как мы знаем, обратимо окисляться с образованием семихинонов и хинонов. Эта реакция протекает и под влиянием фенолоксидаз и пероксидаз и имеет место в начальных отделах желудочно-кишечного тракта. Следовательно, определенная часть фенолов пищи всасывается в виде хинонов и семихинонов. Но в тканях и жидкостях животного организма всегда присутствуют вещества, склонные к легкой отдаче водорода (аскорбиновая кислота, глютатион, некоторые аминокислоты и т. п.), поэтому всасавшиеся хиноны вновь восстанавливаются в соответствующие фенолы. Равновесие в системе фенол — семихинон — хинон оказывается смещенным влево.

Наряду с обратимым окислением возможно гидроксилирование фенолов (введение дополнительных гидроксильных групп). Как мы уже знаем, это одна из форм детоксикации фенолов и начальный этап процесса, ведущего затем к разрыву кольца и полному сгоранию.

2. Помимо гидроксилирования, совершаются и другие реакции, ведущие, как можно думать, к тому же результату — обезвреживанию, инактивации фенолов. Одна из таких реакций — образование так называемых парных соединений с серной кислотой. Протекает эта реакция в печени, а также в почках и слизистой оболочке кишечника при участии специальных ферментов. Образующиеся сульфофенолы — фенольные эфиры серной кислоты — одна из форм, в которой осуществляется выведение из организма растительных фенолов.

3. В печени млекопитающих осуществляется еще одна реакция обезвреживания фенольных соединений — образование «парных» соединений с глюкуроновой кислотой, также протекающее при участии соответствующего фермента. Так, при скармливании кроликам 70% пирокатехина (из расчета 100 мг на 1 кг веса тела) выделяется в виде глюкуронида и 18% — в виде сульфата.

Соотношение «парных» сульфатов к глюкуронидам в моче животных и человека составляет примерно 1:3. Образование этих веществ — относится к числу наиболее общих реакций инактивации, характерных для фенольных соединений.

4. Еще один путь инактивации фенольных соединений, используемый животным организмом, — это метилирование гидроксильных групп: $—OH \rightarrow O—CH_3$. Метилируется обычно один из двух-трех соседних гидроксилов, и этого изменения структуры достаточно, чтобы фенол потерял

бóльшую часть своей биологической активности. Метилирование гидроксильной группы — это основной путь инактивации фенольных соединений животного организма — адреналина, норадреналина, дофамина (пирокатехинаминов).

Реакция метилирования фенолов протекает с участием трансфераз. Трансферазы (от латинского fero — двигаться) — это целая группа ферментов, осуществляющих перенос атомов или групп атомов с одной молекулы на другую.

Содержатся эти ферменты в печени, почках и в некоторых других органах млекопитающих. Они метилируют не только адреналин и норадреналин, но также пирокатехин; кислоты протокатеховую, гомопротокатеховую, кофейную, 3,4-диоксиминдальную, галловую, кверцетин, эскулетин и другие растительные фенолы. Правда, не все эти вещества метилируются одинаково быстро. Основной «мишенью» являются животные фенолы — пирокатехинамины. Растительные *о*-фенолы метилируются значительно медленнее. Взаимодействуя с ферментом, они связывают, «занимают» его гораздо дольше, чем, скажем, адреналин; «занятые» молекулы фермента не могут в это время инактивировать молекулы пирокатехинаминов. Таким образом, получается, что растительные фенолы, сами подвергаясь метилированию, мешают инактивации животных фенолов, т. е. ведут себя по отношению к последним как антиметаболиты. А это, как мы увидим далее, имеет прямое отношение к биологическому действию растительных фенольных соединений на животный организм.

5. Наряду с гидроксилированием в организме животных и человека имеет место и обратный процесс дегидроксилирования. Таким образом можно объяснить, почему в моче животных после введения пирокатехинаминов находят фенольные соединения, у которых единственный сохранившийся гидроксил находится в *мета*-положении относительно карбоксильной группы. Вероятно, эта реакция (дегидроксилирования) выполняется ферментами кишечной микрофлоры. Во всяком случае, в тканях человека и животных соответствующий фермент не найден. А введение антибиотиков, подавляющих жизнедеятельность кишечных микробов, резко уменьшает выделение с мочой таких веществ, как *м*-оксифенилуксусная (после приема рутина и кверцетина) и *м*-оксифенилпропионовая кислоты (после гесперидина, эриодиктиола, катехина).

Таким образом, в животном организме растительные

фенолы либо полностью сгорают, либо инактивируются (путем метилирования и образования «парных» соединений). Обратимое дегидрирование следует рассматривать как форму их функционирования, а не как путь обмена. Третий путь обменных превращений — включение оксиароматических структур растительных фенольных соединений в состав собственных веществ животного организма, и прежде всего животных фенолов (убихинонов, пирокатехинаминов, индоламинов и т. п.), остается в высшей степени вероятным, но недоказанным.

ФЕНОЛЫ В АРСЕНАЛЕ МЕДИЦИНЫ, НАРОДНОЙ И СОВРЕМЕННОЙ

Растения издавна были для человека не только источником пищи, но и неисчерпаемым кладом разнообразных биологически активных соединений. Черпались из этой сокровищницы и средства для повышения жизненного тонуса, работоспособности, выносливости (бобы какао, зерна кофейного дерева, чай, жень-шень, золотой корень, китайский лимонник), и средства для того, чтобы легче переносить нехватку пищи, быть более стойкими к жизненным неурядицам (орехи кола, индийская раувольфия). Растительный мир давал человеку и яды, используемые на охоте и «военной тропе», и приманки для зверей и птиц. Мир растений был главным и даже единственным источником лекарств для наших далеких предков. Народная память и рецепты древнеегипетской, вавилонской, индийской, китайской, тибетской, монгольской, ацтекской и инкской медицины доносят до нас сведения о чудодейственных лечебных возможностях трав и листьев растений, корней и оболочки плодов. Не все из этих рецептов и рекомендаций себя оправдывают при проверке; какая-то часть древних прописей носит скорее ритуальный, магический, чем лечебный характер. Значительная часть попросту еще не изучена. Но драгоценные жемчужные зерна истины, зерна многовекового человеческого опыта рассеяны в этих древних лечебниках, сборниках рецептов, в жреческих тайнописях.

Фенольные соединения, как выясняется по мере изучения химического состава растений, используемых в народной медицине, являются важными и даже наиболее активными действующими началами растений и растительных препаратов (отваров, декоктов, настоев и т. п.), используемых в качестве желчегонных, противовоспалительных,

антиспастических (расслабляющих), противоаллергических, сосудорасширяющих, антимикробных средств. Растительные фенолы регулируют работу желудка и кишечника, относятся к числу наиболее действенных лечебных средств при язвенной болезни желудка и бронхиальной астме, геморрагическом синдроме и почечной недостаточности, при болезнях сердца и сосудов, печени и почек.

Наука прошла довольно длительный путь от применения растительных настоев и отваров (лечения сугубо эмпирического, основанного на длительном опыте и наблюдениях) через поиск и выделение их действующих начал, изучение их строения и действия к производству чистых активных веществ и синтетическому изготовлению их аналогов. По этому пути идет и исследование растительных фенольных соединений. О некоторых итогах этого исследования пойдет речь в последующих разделах этой главы.

ФЕНОЛЫ И СЕРДЦЕ

Превосходным объектом для изучения работы сердца является изолированное сердце лягушки. Часами оно может сокращаться на лабораторном столе физиолога или фармаколога, если пропускать через него жидкость, имеющую солевой состав, имитирующий состав плазмы крови — жидкость Рингер—Локка или Тироде. Если к сокращающемуся сердцу лягушки присоединить систему записи этих сокращений на бумажную ленту или фотобумагу, можно очень точно фиксировать как частоту сердечных сокращений, так и их силу. Несколько более сложная система необходима при работе с сердцем теплокровных животных, например кроликов, морских свинок. В этом случае жидкость, используемая вместо крови для прокачивания (перфузии) через сердце, должна, кроме солей, содержать еще растворимый кислород, глюкозу и иметь температуру 37—38°C.

Пользуясь такой лабораторной моделью, можно изучать действие различных соединений, лекарственных препаратов непосредственно на сердечную мышцу. А если ученого интересует не только прямое действие изучаемого вещества на сердце, но и действие через нервные и эндокринные механизмы, опыт ставится на сердце, находящемся in situ (на месте), в грудной клетке, а препарат вводится в вену.

Фенольные соединения при всем разнообразии их химической структуры оказывают сходное действие на

работу сердца. Впрочем, оговоримся: действие на животный организм представителей различных классов, рядов и групп фенолов изучено далеко не одинаково. Лучше всего исследованы флавоноиды, хуже — кумарины, еще хуже — остальные фенолы. Поэтому и придется далее отмечать, какие именно вещества или группы веществ дают соответствующий эффект.

Флавоноиды (кверцетин, кверцитрин, мирицетин, мирицитрин, рутин, пеларгонидин и др.) увеличивают амплитуду сокращений сердца, изолированного и расположенного in situ. Одновременно возрастает и количество крови (или перфузируемой жидкости), прошедшей через сердце за 1 мин, так называемый минутный объем. И это несмотря на то, что число сердечных сокращений под влиянием флавоноидов не изменяется или даже становится меньше. Значит, сердце под влиянием флавоноидов работает лучше — сильнее и в то же время экономнее. Затрачивая меньше энергии, оно прогоняет по сосудам большее количество крови.

Особенно важно и интересно, что такое действие флавоноидов проявляется и в том случае, когда сердце утомлено чрезмерной работой или отравлено ядами (хлороформом, хинином, уретаном и т. п.): фенолы восстанавливают нарушенный ритм, возвращают сердечной мышце ее силу и «пропускную способность». Чтобы получить такой, как говорят врачи, кардиотонический эффект, флавоноиды должны вводиться в количестве 50—400 мг на 1 кг веса животного (свинки, кролика, кошки, собаки). В условиях же перфузии изолированного сердца кардиотонический эффект наблюдается при разведении препарата 1 : 5000—1 : 100 000. Если же дозу или концентрацию увеличить раз в десять, флавоноиды начинают угнетать работу сердца. Но даже и в этом случае мышца сердца остается неповрежденной и после удаления препарата или его отмывания быстро восстанавливает свою работоспособность.

Подобно флавоноидам, кардиотонический эффект дают галловая кислота (ее соли), комплексные растительные препараты, а также галаскорбин. Из изученных фенолов лишь эскуламин несколько уменьшает амплитуду сердечных сокращений.

Конечно, кардиотонический эффект фенольных соединений может найти и уже находит применение для лечения болезней человека, связанных с токсическим или инфекционным поражением сердечной мышцы. Жи-

вотные фенолы — адреналин и норадреналин — дают аналогичный кардиотонический эффект в концентрациях, примерно в 1000 раз меньших, чем растительные фенолы. Очевидно, различие связано с тем, что пирокатехинамины являются естественными, нормальными регуляторами работы сердца, они поступают в кровь именно тогда, когда нагрузка на сердце резко возрастает — при беге, тяжелой физической работе или нервно-психическом напряжении, в минуты опасности, страха, эмоциональных потрясений. Растительные же фенолы, имеющие в своем составе такую же, как у адреналина, *о*-фенольную группировку атомов, близки, но не идентичны им по своему строению. И чтобы достичь такого же эффекта, их нужно вводить значительно больше, чем пирокатехинаминов.

Каков же механизм кардиотонического эффекта флавоноидов и других растительных фенолов? По всем данным, они, подобно адреналину и норадреналину, улучшают питание сердечной мышцы за счет более обильного притока крови в самую мышцу сердца. Кровоснабжение сердца осуществляют две коронарные артерии. Они-то и расширяются при воздействии животных и растительных фенолов, улучшая снабжение миокарда кислородом и глюкозой.

Кардиотонический эффект фенолов растительного происхождения бесспорен, но не слишком велик, для его достижения приходится вводить препараты в очень больших дозах. К тому же фенолы оказывают воздействие, как мы увидим далее, на многие другие функции организма. А для лечения болезней сердца предпочтительнее препараты узконаправленного действия, но зато более мощно стимулирующие сердечную мышцу. Чтобы получить такие препараты, специалисты — химики и фармакологи — на основе природных фенолов получают их синтетические аналоги и отбирают из них сильнодействующие. Учитывается, конечно, и токсичность, и наличие или отсутствие побочных эффектов.

В результате большой исследовательской работы получены очень эффективные кардиотонические препараты из числа синтетических производных флавонов, флавонолов, хромонов и кумаринов. Флавон-7-оксиацетамид обладает антиаритмическим действием — устраняет у больных нарушения ритма, связанные с нарушениями работы желудочков сердца и их проводящей системы. Исследования, начатые с изучения действия флавонои-

дов на изолированное сердце лягушки, привели к открытию кардиотонического эффекта фенольных соединений и к синтезу на их основе весьма эффективных средств лечения сердечных заболеваний.

Подобным же путем развивались исследования и других проявлений биологической активности растительных фенолов в организме животных и человека.

КРОВООБРАЩЕНИЕ И ТОНУС СОСУДОВ ПРИ ВВЕДЕНИИ ФЕНОЛОВ

Непосредственно с работой сердца связаны функции кровеносных сосудов. Ширина просвета сосудов, величина сопротивления току крови изменяются в широких пределах под влиянием нервных сигналов, переменных концентраций кислорода и углекислоты в крови, различных гормонов. Сердце и сосуды образуют единую систему, гибко реагирующую на состояние и условия жизни организма. В свою очередь, от работы сердечно-сосудистой системы во многом зависит работоспособность организма, диапазон его приспособительных возможностей.

Влияние фенольных соединений на сосуды более разнообразно, чем на сердце. Большинство флавоноидов вызывает некоторое сужение сосудов и повышение артериального давления. Но такое действие кемпферола, кверцетина, морина, рутина, мирицетина непродолжительно и невелико (давление повышается на 10—20 мм рт. ст.). Один и тот же препарат (например, кверцетин) у крыс и свинок может несколько повышать артериальное давление, а у кошек и собак снижать его.

Более характерным как для флавоноидов, так и для фенолокислот, кумаринов и других фенолов при введении человеку и высшим млекопитающим является снижение кровяного давления, расширение сосудов (депрессорный эффект). Так действуют цитрин, пеларгонин, кверцитрин и комплексные препараты флавоноидов, хлорогеновая, кофейная, галловая кислоты, халконы, синтетические препараты кумаринов.

Казалось бы, сосудорасширяющее и депрессорное действие фенолов противоречит кардиотоническому эффекту, имеет противоположную направленность. Но следует учитывать, что депрессорный эффект фенолов кратковремен и неглубок. По-видимому, он является результатом расширения сосудов брюшной полости, куда и отливает часть крови.

Ученых, естественно, интересовал механизм влияния фенольных соединений на сосуды. В большинстве случаев растительные фенолы, видимо, действуют непосредственно на гладкую мускулатуру стенок сосудов. По нашим данным, галловая кислота и ее соли, галаскорбин, чайные катехины при введении кроликам и кошкам в вену в нетоксичных дозах существенно не влияют на кровяное давление, увеличивая несколько амплитуду пульсовых колебаний. С приближением к токсическим дозам (1—2 г на 1 кг веса животных — для галловой кислоты, 0,5—1 г — для катехинов) проявляется депрессорное действие препаратов. Эфиры галловой кислоты более токсичны, и снижение артериального давления наблюдается при их введении в дозах 1—10 мг на 1 кг. С удлинением спиртового остатка в молекуле эфира (от метилового к бутиловому) токсичность и депрессорное действие эфиров галловой кислоты возрастают.

Наряду с прямым возможны и разного рода опосредованные воздействия фенолов на сосудистую стенку — через то или иное звено физиологической регуляции кровообращения. Так, эллаговая кислота вызывает освобождение из связанного состояния и выход в кровь гистамина, который вторично вызывает расширение сосудов и падение кровяного давления.

Особую роль в управлении функцией сосудов играют животные фенолы — адреналин и норадреналин. В ничтожных количествах они вызывают сильное и длительное повышение артериального давления. Причем для адреналина характерно быстрое и кратковременное действие, а для норадреналина — более медленное, но длительное.

Растительные фенолы, как уже говорилось, обладают антиокислительным действием. Можно было предположить, что в их присутствии разрушение адреналина в крови будет замедляться, а это должно найти выражение в гемодинамическом эффекте. Чтобы проверить это предположение, нужно было на одном и том же животном (чтобы исключить роль индивидуальных различий) проверить действие адреналина и его комбинации с фенолом. Ставя такие опыты на кошках, мы сначала подобрали такую дозу адреналина, чтобы сосудистый эффект ее был достаточно выраженным, но не слишком продолжительным и чтобы можно было повторять введение этой дозы много раз с тем же результатом. Оказалось, что адреналин в количестве 15 мкг на 1 кг веса дает типичную для этого соединения реакцию. Кровяное давление быстро возраста-

ет на 40—60 мм ртутного столба, затем, через 1,5—2 мин, падает до исходного уровня и даже ниже; нормализация наступает через 4—7 мин. Через 15—20 мин опыт можно повторить и реакция будет точно такой же. При желании ее можно повторить до десяти раз, и лишь потом начинают выявляться изменения реакции.

Если в очередной раз ввести адреналин (15 мкг/кг) вместе с растительным фенолом, например натриевой солью галловой кислоты, подъем артериального давления станет выше на 10—20 мм рт. ст. Но самое главное — продолжительность обеих фаз эффекта адреналина, прессорной и депрессорной, увеличивается в 2—3 раза. Точно такой же результат дает добавка вместо фенола аскорбиновой кислоты или другого антиоксиданта (например, цистеамина). Значит, фенолы в силу присущего им антиокислительного действия замедляют разрушение адреналина и усиливают его действие на кровообращение. Реально существует, таким образом, механизм опосредованного действия растительных фенольных соединений на гемодинамику. Очевидно, эффект введенного фенола зависит от количества присутствующего в этот момент в крови адреналина.

Если фенол ввести не одновременно с адреналином, а на 2—5 мин раньше, реакция сосудов уже не отличается от эффекта одного адреналина. Но если интервал увеличить до 20—40 мин, наблюдается парадоксальная реакция: влияние стандартной дозы адреналина вновь оказывается значительно повышенным. Аскорбиновая кислота такого отсроченного действия не дает, а другие антиоксиданты (цистеамин) даже ослабляют действие адреналина. Очевидно, в этом случае дело уже не в антиокислительном эффекте. Чтобы понять и объяснить этот неожиданный результат, нужно вспомнить, что в определенных условиях растительные фенолы могут задерживать инактивацию пирокатехинаминов, выступая в роли своего рода антиметаболитов, блокируя на время молекулы фермента-инактиватора.

Если молекул растительного фенола в тысячи раз больше в крови, чем адреналина, а связывание с ферментом более продолжительно, процесс метилирования адреналина, естественно, замедляется. Свойствами таких ингибиторов обладают пирогаллол, пирокатехин, флавоноиды. Наш опыт показал, что и галловая кислота (точнее, ее соли) обладает такими свойствами: ведь для того чтобы блокировать фермент, нужно время (15—20 мин). Именно такой разультат мы и наблюдали.

Значит, кроме защиты от окисления в сосудистом русле, растительные фенолы препятствуют метилированию адреналина; это второй механизм опосредованного их действия. Есть и другие пути, более подробно говорится о них в последней главе книги.

А пока вернемся к вопросу о том, как фенолы влияют на движение крови по сосудам. Разные сосудистые области могут по-разному реагировать на один и тот же препарат. Так что отсутствие заметных колебаний артериального давления может быть результатом суммирования противоположных влияний. Вот, например, в предыдущем разделе речь шла о том, что сосуды сердца под влиянием растительных и животных фенолов расширяются. А как ведут себя сосуды других органов?

Если в опыте на кошке или собаке обнажить бедренную артерию и вену и специальным аппаратом нагнетать кровь в артерию, она, пройдя по капиллярам конечности, вновь соберется в вену. Если теперь эту кровь насытить кислородом и снова подать в артерию, мы получим нечто вроде замкнутого круга кровообращения. Но в нем будут участвовать наряду с аппаратом сосуды только одной области тела — конечности, главным образом сосуды мышц. На такой простой модели кровообращения удобно изучать влияние фенолов (да и других веществ) на сосуды мышц.

Если ввести в бедренную артерию кошки или собаки соль галловой кислоты в самых минимальных количествах (0,01—1 мг/кг), наблюдается кратковременная, но четкая депрессорная реакция: на 30—50 мм рт. ст. снижается как максимальное, так и минимальное артериальное давление. Поскольку аппарат нагнетает кровь под постоянным давлением, значит, под влиянием фенола напряжение, тонус мышц сосудов снизились, сопротивление току крови упало. Тот же эффект можно получить, если ввести галлат натрия в венозное русло. Только доза его должна быть несколько больше. А вот артериальное давление в другой конечности и в основных артериях кошки не меняется. Значит, там оно складывается с какими-то противоположно направленными сдвигами.

Точно такие же результаты мы наблюдали, если вместо галловой кислоты вводили пирогаллол или комплекс катехинов. А как действует в этих условиях адреналин? Выяснилась очень любопытная деталь: введенный в минимальных количествах (0,001—0,01 мкг/кг) адреналин вызывает точно такую же кратковременную депрессор-

ную реакцию, как растительные фенолы. Но с увеличением дозы адреналина она закономерно переходит в прессорную. Одновременно проявляется прессорная реакция и со стороны общего артериального давления. Увеличение же дозы растительных фенолов практически не усиливает вызываемого ими эффекта. А перехода в прессорную реакцию вообще не наблюдается. Таким образом, создается впечатление, что растительные фенолы воспроизводят лишь эффект малых доз адреналина. После фенола (в течение 20—30 мин) эффект каждой дозы адреналина возрастает, в том числе и прессорный эффект. Значит, собственное действие растительных фенолов — депрессорное, а опосредованное их действие, усиливающее эффект адреналина, зависит от дозы последнего.

Введение галлата натрия в коронарную артерию собак вызывает кратковременное повышение кровяного давления в ней, тогда как адреналин здесь действует сосудорасширяюще. Лишь на сосуды почки растительные и животные фенолы действуют однонаправленно, только прессорная реакция на адреналин очень мощная, а на галлат натрия слабая и непродолжительная.

Разнонаправленные влияния растительных фенолов на отдельные области сосудистого русла в сумме дают незначительные сдвиги, чаще в сторону снижения давления, или не дают эффекта. При достижении токсических доз, как правило, проявляется сосудорасширяющий эффект.

ВЛИЯНИЕ ФЕНОЛОВ НА ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА, КИШЕЧНИКА И ПЕЧЕНИ

Поступая в организм человека и животных в составе растительной пищи, а также лечебных препаратов, фенольные соединения прежде всего оказывают непосредственное влияние на слизистые оболочки пищеварительной трубки, а после поступления в кровь — также на гладкую мускулатуру, выделение пищеварительных соков, всасывательную функцию.

Присутствие в плодах, овощах значительного количества катехинов, лейкоантоцианидинов, особенно конденсированных фенолов, придает пище терпкий вкус — это одно из проявлений действия на слизистые оболочки. Конденсированные фенолы оказывают вяжущее действие, сходное с дубильным эффектом, и способствуют образо-

ванию тонкого слоя осажденного белка на поверхности слизистой оболочки. Это ослабляет явления раздражения, способствует заживлению поверхностных изъязвлений слизистой, характерных для ряда заболеваний. Присущее фенолам противовоспалительное действие также способствует выздоровлению.

Некоторое замедление всасывания под влиянием фенольных соединений — это результат общего уплотняющего действия на биологические мембраны. Поэтому фенольные соединения в составе растительных препаратов широко применяются для лечения многих воспалительных заболеваний пищеварительного тракта и интоксикаций.

Действие флавоноидов и других растительных фенолов на гладкую мускулатуру кишечника можно рассматривать как частный случай их воздействия на гладкие мышцы вообще. Это одно из самых характерных и типичных проявлений биологической активности фенолов — расслабляющее, антиспастическое, спазмолитическое действие. Обнаружить это действие можно, используя в качестве объектов исследования изолированные полоски стенки кишечника, изолированные отрезки кишки или кишечник in situ.

Флавоноиды, фурокумарины, хромоны вызывают снижение тонуса кишечника, устраняют его спазмы, вызванные гистамином, ацетилхолином, хлоридом бария, брадикинином, ангиотензином и другими веществами. Фенолы, таким образом, устраняют спазмы самой различной природы и в этом смысле не имеют себе равных в мире лекарственных средств. Это их действие шире, чем пирокатехинаминов.

Рентгеновским методом показано, что под влиянием флавоноидов замедляется выход пищи из желудка в кишечник, а сама мышца желудка также расслабляется. Спазмолитическое действие агликонов сильнее, чем гликозидов, и возрастает с увеличением числа фенольных гидроксильных групп.

Нормально функционирующий кишечник совершает постоянные медленные движения; это так называемая перистальтика: волна за волной медленно сокращаются гладкие мышцы кишечника — от желудка к прямой кишке, обусловливая продвижение пищевого комка. Самые малые концентрации флавоноидов (1 : 1 000 000) вызывают снижение тонуса мускулатуры, но для торможения перистальтики требуются более высокие концентрации.

При этом замедляется опорожнение кишечника. Кемпферол и его гликозиды оказывают на кишечник умеренное слабительное действие.

С помощью химического синтеза на базе природных фенольных соединений удалось получить препараты, обладающие как сильным слабительным, так и выраженным закрепляющим действием.

Существенно, что фенолы действуют непосредственно на сами клетки гладкой мускулатуры, а не на нервные приборы, управляющие их работой. Эта особенность действия растительных фенольных соединений лежит в основе многих проявлений их биологической активности, разнообразных лечебных применений. Так, спазмолитическое действие фенольных соединений распространяется и на гладкую мускулатуру других органов: желчного пузыря и желчевыводящих путей, бронхов. Бронхоспазм, вызываемый у морских свинок и кошек гистамином, ацетилхолином, серотонином, прозерином, устраняется флавоноидами и растительными экстрактами, содержащими их. Это действие фенолов может быть использовано при лечении бронхиальной астмы, так же как нарушений работы желчевыделительных органов, связанных с их спазмом.

На выделение пищеварительных соков большинство фенольных соединений существенного влияния не оказывает. Только препараты флавоноидов солодки и календулы несколько тормозят выработку желудочного сока и содержащихся в нем ферментов. Медицинский таннин в малых дозах несколько увеличивает количество желудочного сока, но уменьшает содержание в нем белков.

Печень — самая большая пищеварительная железа в теле человека. Печень выполняет и множество других важных функций в организме, в частности обезвреживает всякого рода ядовитые вещества, всасывающиеся в кровь из желудка и кишечника. Свою обезвреживающую и фильтрующую роль печень может выполнять в полной мере благодаря тому, что вся кровь, оттекающая от пищеварительного тракта, собирается системой воротной вены и направляется в печень. Там воротная вена вновь разветвляется на множество капилляров, кровь очищается и лишь тогда поступает в общий круг кровообращения.

Фенольные соединения оказывают влияние как на выделение печенью желчи, участвующей в пищеварении, так и на обезвреживающую функцию печени. Облегчая отток желчи за счет расслабления мускулатуры желчного

пузыря и желчевыводящих путей, флавоноиды усиливают также выработку желчи. Желчегонным действием обладают флавоноиды мяты перечной, солодки, бессмертника, пижмы, норичника, артишока. Фламин (препарат бессмертника) довольно широко применяется при лечении болезней печени. Катехины чая, кверцетин, рутин также обладают некоторым желчегонным действием.

Еще более важное лечебное значение имеет способность фенольных соединений защищать печень от самых разнообразных токсических поражений. Галаскорбин, флавоноиды уменьшают токсическое действие на печень бензола, четыреххлористого углерода, новарсенола, малахитовой зелени, этанола и т. п. Фенольные соединения (галаскорбин) оказались весьма эффективными как средства лечения инфекционно-токсического поражения печени при болезни Боткина, при некоторых лекарственных отравлениях или при повышенной чувствительности к действию лекарств.

В механизме антитоксического действия фенольных соединений большое значение имеет уплотнение сосудисто-тканевых барьеров, снижение их проницаемости. Это затрудняет распространение токсических веществ, уменьшает их концентрацию в жизненно важных органах, и прежде всего в печени. Не менее важно, что фенолы способствуют сохранению в печени запасов аскорбиновой кислоты и животного крахмала гликогена. Эти вещества также повышают защитную функцию печени, облегчают ее работу. Наконец, фенолы препятствуют накоплению и перекисному окислению липидов в печени под влиянием четыреххлористого углерода и других видов ядов. Еще один путь реализации антитоксического действия растительных фенольных соединений связан с их способностью образовывать комплексные соединения с ионами тяжелых металлов. Этот путь широко используется при борьбе с отравлениями ртутью, солями цинка, кобальта, меди, железа и т. п. Комплексообразование — это функция неокисленных фенолов.

К числу гладкомышечных органов, реагирующих на введение флавоноидов, относится матка. Однако матка кроликов, морских свинок и крыс под влиянием этих соединений увеличивает свой тонус — в этом ее особенность. Известно, что галаскорбин тонизирующе влияет на матку, тогда как эллаговая кислота влияния не оказывает. Животные фенолы (адреналин) также увеличивают тонус и сократительную способность матки.

В своих исследованиях мы ставили задачу изучить влияние на гладкие мышцы кишечника и матки кролика, наряду с относительно хорошо изученными флавоноидами (комплекс катехинов, рутин, эскулетин), также более простых фенольных соединений — комплексного препарата галаскорбина, медицинского таннина, галлата натрия. Поскольку аскорбиновая кислота во многих случаях является «союзником» фенольных соединений и к тому же входит в состав препарата галаскорбина, в числе других изучали и ее действие на оба гладкомышечных органа. Одновременно изучали и сравнивали эффект второго компонента галаскорбина — гидролизованного препарата таннина. Наконец, действие растительных фенолов и витамина С сопоставляли с эффектом адреналина.

В постановке опытов на кишечнике и матке было одно существенное различие, которое сказалось в известной мере на результатах. Изолированные отрезки кишки кролика помещались в солевой раствор Тироде при 38° С и постоянной подаче кислорода. Регистрировали сокращения продольного слоя гладкой мускулатуры. В этих условиях опыта фенольный препарат, добавленный в раствор Тироде, легко окислялся с образованием семихинонов и хинонов. Опыты на матке кролика ставили in situ, а изучавшиеся препараты вводили либо внутривенно, либо непосредственно в жидкость, омывающую матку. Так как в этом опыте кислород в солевой раствор не подавался, то препараты не подвергались немедленному окислению.

Оказалось, что витамин С не оказал никакого влияния на оба гладкомышечных органа. Это значит, что действие фенольных соединений на гладкую мускулатуру никак не связано с биологической ролью витамина и представляет собой проявление собственной активности фенолов.

Комплекс катехинов чайного растения, рутин, эскулетин, галлат натрия, галаскорбин, гидролизованный таннин добавленные к жидкости Тироде (1:50 000), вызывают кратковременное увеличение амплитуды ритмических сокращений гладкой мускулатуры кишечника, а затем быструю остановку этих сокращений и понижение тонуса. Почти нерастворимый в воде гесперидин дает более слабый и медленно развивающийся эффект. Гидролизованный таннин действует так же, как и другие изучавшиеся фенолы, но слабее. Поскольку действие аскорбиновой кислоты неэффективно, можно утверждать, что спазмолитическое действие галаскорбина целиком зависит от фенольного компонента этого комплексного препарата.

Таннин негидролизованный, медицинский, также угнетает ритмику кишечника, но это его действие развивается очень медленно, по мере появления в растворе окрашенных в зеленый цвет продуктов окисления. Галловая кислота окисляется в этих условиях быстрее таннина (что тоже видно по изменению окраски раствора), и вызываемое ею торможение ритмики кишечника развивается также более быстро.

На основании этих опытов складывается впечатление, что не только флавоноиды, но и более простые фенолы обладают спазмолитическим действием и что растворимость в воде и скорость обратимого окисления фенолов определяют интенсивность и быстроту развития спазмолитического эффекта. Возможно, что непосредственно действуют на гладкую мышцу не сами фенолы, а продукты их обратимого окисления.

Эти предположения подтвердились в опытах с маткой кроликов. Фенольные препараты действовали на матку in situ в той же концентрации, что и на отрезки кишечника. Действие фенольных соединений на гладкую мускулатуру матки тоже носит двухфазный характер, но направленность сдвигов обратная: вслед за кратковременным снижением тонуса матки наблюдается волнообразное его повышение с пробуждением в части опытов ритмических сокращений матки. Таков оказался эффект комплекса катехинов, рутина, эскулетина, галаскорбина.

Не оказали заметного влияния на матку не только аскорбиновая кислота, но и гидролизованный таннин, галловая кислота, галлат натрия — препараты, которые в опыте с кишечником кролика были весьма активны. Это различие можно объяснить только особенностями методики обоих опытов. В отсутствие кислорода (в опытах с маткой кроликов) проявили активность препараты, содержащие значительное количество окрашенных продуктов окисления (катехины, эскулетин, галаскорбин, рутин). Чистые белые препараты галловой кислоты и натрийгаллата в этих условиях оказались неэффективными. Но если галлат натрия окислить предварительно до появления свойственной хинонам интенсивно зеленой окраски, то его добавление вызывает типичное повышение тонуса мышцы матки с последующим усилением ее ритмических сокращений.

Загадочным на первый взгляд выглядит опыт с галаскорбином и его компонентами. Комплексный препарат высокоэффективен, тогда как его компоненты порознь

эффекта не давали. Но неожиданным такой результат выглядит только на первый взгляд. Гидролиз таннина приводит к тому, что освобождающиеся при гидролизе фенольные группы тут же окисляются с образованием гумино- или меланиноподобного поликонденсата, практически лишенного биологической активности. При получении комплексного препарата присутствие аскорбиновой кислоты замедляет и ограничивает окисление фенольных гидроксилов, сохраняет их активность; поэтому галаскорбин в отличие от его компонентов проявляет биологические свойства, присущие фенольным соединениям, в том числе и действие на гладкую мускулатуру.

Опыты с введением фенолов в венозное русло подтвердили эти выводы. Неокисленный предварительно галлат натрия через 40—60 с после введения вызывает незначительное повышение тонуса матки без учащения ритмических сокращений. Галлат натрия в той же дозе, но окисленный перед введением вызвал очень сильное повышение тонуса матки с сильными ритмическими сокращениями, продолжавшимися 3 ч.

Полученные данные подтверждают целесообразность применения фенольных соединений и содержащих их растительных препаратов для лечения практически любых заболеваний, отравлений и токсико-инфекционных поражений, сопровождающихся спазмом кишечника, усиленной работой его гладкой мускулатуры. Что касается матки, то потребность в повышении ее тонуса, в длительном усилении ее сократительной деятельности очень велика в акушерстве при разных формах родовой слабости. Низкая токсичность фенольных соединений по сравнению с применяемыми в этих случаях гормональными препаратами (питуитрином, адреналином и т. п.) делает их особенно желанными средствами стимуляции родовой деятельности.

То обстоятельство, что растительные фенольные соединения действуют на гладкие мышцы, подобно адреналину, могло бы навести на мысль, что в этом случае они действуют не сами по себе, а усиливая эффект собственного адреналина. Конечно, можно допустить, что как в стенке кишечника, так и в матке имеющиеся там симпатические нервные окончания вырабатывают некоторое количество собственных пирокатехинаминов. Но если бы все дело было именно в них, то аскорбиновая кислота — столь же мощный антиоксидант, как фенолы, должна была бы подобно им усилить и стабилизировать действие

собственных животных фенолов. Но эта кислота, как мы видели, неэффективна. Далее, эффект фенолов можно при желании повторять на одном и том же гладкомышечном препарате много раз с неизменным успехом, если менять жидкость, отмывать препарат от фенола, восстанавливать его исходное состояние и снова добавлять фенол. Если бы дело было в адреналине, при повторных отмываниях эффект должен был бы уменьшаться. Раз этого мы не наблюдали, значит, фенольные соединения обходятся в данном случае без посредника, действуют сами и достаточно энергично. Хотя, конечно, нельзя исключить, что в других условиях к этому собственному прямому действию фенолов растений на гладкие мышцы присоединяется и действие опосредованное, связанное с усилением и продлением эффекта пирокатехинаминов.

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН И ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Многие фенольные соединения, в частности обладающие Р-витаминной активностью, не оказывают влияния на функции почек, на процесс мочеотделения. В то же время значительная группа растительных фенолов активно стимулирует процесс отделения мочи — обладает диуретическим действием. Это флавоноиды кемпферол, кверцетин, рутин, мирицетин, морин, гесперидин, нарингин, гиперин, акацетин, лютеолин, скопарозид, ряд производных бензофурана, соли галловой кислоты. Гликозиды в этом случае были несколько активнее агликонов. В отличие от ртутных мочегонных средств растительные фенолы действуют более мягко, более длительно, не создают опасности токсического повреждения почек и других органов, могут применяться практически без ограничений.

Чрезвычайно ценной особенностью некоторых синтетических производных растительных фенолов является способность усиливать выведение мочевины и других азотистых продуктов обмена веществ, что особенно важно в случаях выраженной почечной недостаточности различной этиологии. Азотемия (т. е., накопление в крови азотистых шлаков) — важнейшая причина самоотравления организма при тяжелых формах почечной недостаточности. Леспенефрил — наиболее эффективный антиазотемический препарат — действующим началом имеет вещества фенольной природы — спирторастворимые фла-

воноиды североамериканского растения Lespedeza capitata. И в этом случае осуществление направленного синтеза на базе природных фенолов, обладающих мочегонным и антиазотемическим действием, особенно перспективно. Получены и первые отечественные антиазотемические фенольные препараты.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЕНОЛОВ

Мы уже характеризовали растительные фенольные соединения как большой класс природных веществ, обладающих целительными свойствами при лечении болезней сердца, желудка, кишечника и других органов.

Каждое из перечисленных проявлений биологической активности в отдельности весьма важно и находит лечебное применение. Но если попытаться охарактеризовать биологическую активность фенольных соединений в целом, то прежде всего бросается в глаза разнообразие, разносторонность проявлений этой активности у одних и тех же фенольных препаратов. Своеобразной «платой» за эту широту фармакологического действия является невысокая, умеренная активность фенолов в каждом конкретном случае. Любой из названных выше эффектов действия фенолов реализуется в рамках физиологических возможностей организма и даже при повышении дозы препарата не приобретает чрезмерного и тем более вредного действия.

Широта распространения в растительном мире и высокое содержание в съедобных растительных продуктах также свидетельствуют о низкой токсичности, даже безвредности большинства природных фенольных соединений. Поступая в организм травоядных животных и человека с растительной пищей, длительно и нередко в значительных количествах, они, как правило, не вызывают никаких видимых нарушений и вредных последствий.

Растительные фенольные вещества, токсичные для млекопитающих и человека, встречаются довольно редко и содержатся либо в немногих видах растений, не употребляемых животными в пищу, либо в несъедобных частях растений.

Простейшие фенолы обладают определенной токсичностью, местной и общей. Пирокатехин, резорцин и гидрохинон при введении в брюшную полость в дозе порядка 100—150 мг/кг вызывают повышенную двигательную активность мышей, подергивание отдельных мышц. А при

увеличении дозы до 175—200 мг/кг уже погибает около половины животных (такая доза называется полулетальной и обозначается $ЛД_{50}$). Однако простые фенолы в свободном состоянии в растительном мире практически не встречаются. Для отравления фенолом и метилфенолами (*о*-, *м*- и *п*-крезолами) также характерно сильное двигательное возбуждение. Введение в молекулу крезола второй метильной группы изменяет характер токсического действия: вместо сильного двигательного возбуждения развивается угнетение двигательных нервных центров по типу наркотического состояния.

Экранирование гидроксильных групп объемистыми углеводородными радикалами в так называемых пространственно затрудненных фенолах значительно снижает токсичность. Многие синтетические фенолы этой группы применяются в качестве стабилизирующих добавок к полимерным материалам, применяемым в пищевой промышленности, водоснабжении, изготовлении детских игрушек.

Относительно невысокой токсичностью отличаются также хиноны. Отравление *п*-бензохиноном и 1,4-нафтохиноном проявляется в двигательном беспокойстве, сменяющемся угнетением, в развитии анемии и снижении количества свободных тиоловых групп в сыворотке крови. α-Нафтол, вызывая изменения в крови, отрицательно влияет на функцию печени и почек, а при длительном введении способствует развитию рака мочевого пузыря. Антрахинон и его производные также вызывают анемию и нарушения функции печени и почек.

Кумарины и фурокумарины более токсичны. Содержащиеся в клевере душистом и белом доннике 4-оксикумарин и дикумарин препятствуют свертыванию крови. Питающийся этими растениями скот нередко страдает кровоточивостью и иногда даже гибнет. Если в сухом клеверном сене дикумарин содержится в количестве всего 0,0026%, это может оказаться достаточным для гибели скота. Противосвертывающие, антикоагулянтные свойства дикумарина и его производных широко применяются в клинике при лечении и предупреждении тромбозов.

Кровоизлияния у крыс можно вызвать введением оксикумарина в дозе всего 3 мг/кг. Кумарин является наркотиком для кроликов, успокаивающим и снотворным средством для собак, лошадей, мышей и других животных. Действующим началом таких широко известных наркотиков, как марихуана и гашиш, является сложное вещество фенольной природы — тетрагидроканнабинол. В по-

следнее время у него обнаружена некоторая противоопухолевая активность.

Фурокумарины (бергаптен, ксантотоксин, императорин, псорален и др.) и содержащие их продукты, растительные экстракты (бергамотовое масло) обладают свойствами фотосенсибилизаторов, т. е. усиливают действие света. В сочетании с ультрафиолетовым излучением солнца они вызывают ожоги незагоревшей кожи и могут даже вызвать воспалительную реакцию — так называемый фитофотодерматит — вплоть до омертвения эпидермиса.

Довольно высокой токсичностью из числа сравнительно простых фенолов обладают арбутин и флоридзин. Оба действуют мочегонно и вызывают потерю сахара с мочой — так называемую глюкозурию (флоридзиновый диабет).

Из числа флавоноидов, практически совершенно безвредных соединений, лишь кверцетин-6-сульфонат в большой дозе (500 мг/кг) и натощак вызывает диаррею (понос), а 7-оксифлавон — у крыс (400 мг/кг) острый гастрит с поражением печени. Другие флавоноиды (кверцетин, рутин, катехины и т. п.) при длительном (1—2 года) введении с пищей в больших дозах (до 1% рациона) не оказывали никакого вредного влияния. Токсичность появляется только после того, как в их молекулы ввести атомы хлора, брома или йода, нитро- и ацетильные группы. При введении в организм минуя пищеварительный тракт (подкожно, в брюшную полость или в кровь) флавоноиды также токсическим действием не обладают; наблюдается лишь кратковременная и слабая депрессорная реакция.

Изофлавоны — генистеин, биоханин А, даидзеин — обладают эстрогенной активностью и могут быть причиной снижения плодовитости и абортов у скота, питающегося некоторыми видами клевера.

Из полифенолов заслуживают упоминания дубильные соединения (таннины), введение которых минуя желудок может привести к сильному токсическому поражению печени вплоть до так называемой острой желтой атрофии. При длительном введении существует опасность возникновения опухоли печени.

Использование галлотаннина *м*-дигалловой кислоты в количестве 2,5 г в составе препарата клизодраста в клизмах с солями бария позволило значительно улучшить рентгенологическую картину слизистой оболочки пря-

мой, сигмовидной и ободочной кишок. Однако при введении в прямую кишку танниновая кислота легко всасывалась в кровь, что привело к сильным токсическим поражениям печени и даже к нескольким смертельным исходам. По нашим экспериментальным данным, достаточно ввести мышам дважды или трижды по 50 мг/кг веса медицинского таннина, чтобы развилась острая желтая атрофия печени с последующим смертельным исходом.

Подавляющее большинство растительных фенольных соединений, и в том числе все фенольные компоненты растительной пищи человека, практически нетоксичны. Поэтому многие из них применяются в качестве разного рода добавок к пище (пищевых красителей, антиоксидантов, консервантов и т. п.) с минимальной опасностью для здоровья. Так, в нашей стране наряду с уже упоминавшимися красителями на основе катехинов чайного растения и полученными из сорго успешно применяются энокраситель из винограда (для окраски кремов и других кондитерских изделий в красный цвет) и краситель из шиповника — для окраски маргарина, сливочного масла и других пищевых продуктов. Все эти красители имеют фенольную природу.

Наконец, фенольные соединения все шире используются в качестве антиокислительных добавок в пищевой, парфюмерной, фармацевтической и легкой промышленности. Бутилоксианизол, бутилокситолуол и другие «пространственно затрудненные» фенолы, эфиры галловой кислоты, нордигидрогвайаретовая кислота используются для защиты от окисления и прогоркания, для продления сроков хранения пищевых жиров (свиного смальца, растительных и животных масел, маргаринов), молока, сметаны, мясных и рыбных фаршей, филе и т. п. Все эти вещества малотоксичны. Но требования к пищевым антиоксидантам, естественно, особенно строги ввиду возможности длительного их поступления с пищей и накопления в организме. В нашей стране разрешено использование в пищевой промышленности бутилоксианизола, бутилокситолуола и додецилгаллата.

В целом знакомство с токсикологией растительных фенольных соединений позволяет прийти к выводу, что в подавляющем большинстве случаев фенолы нетоксичны, могут использоваться поэтому в качестве пищевых добавок, компонентов пищи, биологически активных соединений или лекарственных препаратов. Вместе с тем низкая или умеренная токсичность — одно из проявлений уме-

ренной физиологической и фармакологической активности фенолов.

Усиление того или иного присущего природным фенолам биологического эффекта путем синтеза на базе растительных прототипов более сильно- и узкодействующих препаратов нередко сопровождается и увеличением их токсичности.

ФЕНОЛЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Знакомство с основными проявлениями физиологической и фармакодинамической активности растительных фенолов убедительно показало, что многие из них имеют большие перспективы использования при лечении и предупреждении болезней человека.

ПРОТИВ ВОСПАЛЕНИЯ, СКЛЕРОЗА И АЛЛЕРГИИ

Воспаление — это сложная реакция организма на повреждение, выработанная и эволюционно закрепленная в длинном ряду поколений наших животных предков. Начинается воспаление с воздействия на организм разнообразных повреждающих агентов — физических (механические травмы, ожоги, электротравмы, отморожения, лучевые воздействия), химических (раздражающих, разрушающих ткани, токсинов) и биологических (вирусы, бактерии, паразиты и т. п.). Течение воспаления сложно.

При воздействии физических и химических агентов воспалительная реакция начинается с повреждения и разрушения тканей (альтерация), затем развивается вторая стадия — выпотевание и отек (экссудация), начинается активное размножение клеток в очаге воспаления (пролиферация) и, наконец, на последней стадии происходит восстановление поврежденных тканевых структур (репарация). Под влиянием биологических агентов обычно сначала развивается экссудация, затем происходит расплавление тканей (вторичная альтерация), после чего следуют фазы пролиферации и репарации.

Воспалительная реакция носит реактивно-приспособительный характер; воздействие раздражителя как бы включает серию ответных реакций организма, выработку и освобождение группы веществ-посредников, медиаторов воспаления. К их числу относятся гистамин, серотонин, кинины, простагландины, гепарин, ферменты — протеазы и нуклеазы, разрушающие белки и нуклеиновые кислоты.

Если воспалительная реакция ограничивается образованием медиаторов, развивается преимущественно острое воспаление. Оно характеризуется четверкой (тетрадой) типичных внешних признаков, хорошо известных со времен Гиппократа и обозначаемых латинскими терминами: rubor, tumor, dolor, calor (покраснение, припухлость, болезненность и повышение температуры воспаленного органа или участка тела). Развитие этих признаков воспаления в большой мере является следствием действия медиаторов, прилива крови к воспалительному очагу (отсюда покраснение и повышение температуры), экссудации и отека (припухлость), сдавления отечной жидкостью нервных окончаний, раздражающего действия продуктов распада ткани (болезненность). Если происходит включение также иммунологических реакций, образование антител и их взаимодействие с антигенами, развивается длительная хроническая воспалительная реакция.

Развитие событий в воспалительном очаге включает изменения **сосудов** (сначала спазм, потом расширение и даже остановку движения крови) с выраженным повышением проницаемости сосудистой стенки; изменения **крови** (нарушения свертывания крови, образование тромбов, скопление лейкоцитов в очаге с их последующим разрушением, освобождение медиаторов воспаления); изменения в **тканях** (освобождение ферментов из лизосом и цитоплазмы клеток, резкое нарушение обменных процессов, расплавление тканей с последующим размножением клеток). Сказанное достаточно характеризует сложность, многофакторность этой биологической реакции, обеспечивающей приспособление организма к существованию в условиях действия вредоносных агентов.

Одновременно с местным воспалительным процессом развиваются более или менее выраженные общие изменения: повышение температуры тела (лихорадка), накопление в крови кислых продуктов (ацидоз), боль, повышение в крови числа лейкоцитов и незрелых их форм, изменение состава сывороточных белков, ускорение РОЭ (реакции оседания эритроцитов), повышение содержания в крови гормонов гипофиза и надпочечников, увеличение количества ионов меди и снижение ионов железа и т. п.

Противовоспалительные средства имеют цель ослабления этой реакции организма в тех случаях, когда она приобретает чрезмерный характер. Разрыва патологического цикла в принципе можно добиться, воздействуя на любое из его звеньев.

Такие вяжущие средства растительного происхождения, как флавоноиды, дубильные вещества, действуют противовоспалительно за счет того, что при их местном действии на слизистые оболочки пищеварительного тракта, дыхательных путей, конъюнктивы глаза образуются нерастворимые соединения с белками — альбуминаты. Пленка осажденного белка защищает чувствительные нервные окончания от раздражения продуктами распада. В результате смягчается боль. Примененные местно фенольные вещества, кроме того, вызывают сужение патологически расширенных кровеносных сосудов, уплотняют их стенку, уменьшают проницаемость, а значит, выпотевание жидкости и развитие отеков, ослабляют экссудативную фазу воспаления. Уплотнение биологических мембран (стенок лизосом, клеточных оболочек) уменьшает выход медиаторов воспаления — гистамина, протеаз, нуклеаз.

Противовоспалительный эффект может быть достигнут и путем воздействия на центральные звенья регуляции — нервную систему (наркотики, снотворные, успокаивающие средства ослабляют воспалительную реакцию), эндокринную систему (стероидные гормоны коры надпочечников — сильные противовоспалительные агенты).

Наконец, ослабление воспалительной реакции может быть связано с воздействием на ее конечные звенья — на иммунологические механизмы, процессы клеточного размножения и т. п.

В качестве экспериментальных моделей воспаления используют термический и ультрафиолетовый ожог, воспалительные реакции, развивающиеся после нанесения на кожу животных кротонового масла, формалина, при подкожном введении декстрана или каолина. На этих моделях изучено и доказано сильное противовоспалительное действие салициловой кислоты (натриевой соли), галаскорбина, производных фенилуксусной, фенилпропионовой, 2-нафтилуксусной, N-фенилантраниловой кислот, препаратов ацетофенона, диферулоил-метана (куркумина). В клинической практике в качестве противовоспалительных средств широко применяются ацетилсалициловая кислота (аспирин), 4-изобутилфенилуксусная кислота (ибуфенак), α-4-диокси-3-метоксиацетофенон и его эфиры. Все эти соединения особенно активно ослабляют экссудативную фазу воспалительной реакции. Такое действие легко объяснить, учитывая уплотняющее мембраны действие фенолов. Однако эллаговая кислота в определенных дозах способствует выделению гистамина так называемыми тучными клетками и

увеличивает активность кининовой системы, играющей важную роль в механизме воспалительной реакции.

Довольно значительным противовоспалительным действием обладают также кумарин, эскулетин, эскуламин и флавоноиды — рутин, кверцетин, флавоноиды солодки, ландыша, скумпии и т. п. Особенно активны полусинтетические производные рутина: триэтилрутозид и О-(β-оксиэтил)-рутозид, обладающие свойствами антагонистов серотонина, брадикинина, простагландинов — медиаторов воспаления. Сильным противовоспалительным действием отличаются кемпферол и его гликозиды, а также гуминовые кислоты, дубильные вещества и другие полифенолы.

Таким образом, противовоспалительная активность присуща представителям всех классов и групп растительных фенольных соединений — от фенолокислот до конденсированных фенолов. По сравнению со стероидными противовоспалительными препаратами — производными и синтетическими аналогами гормонов коры надпочечников — фенольные (нестероидные) препараты отличаются меньшей силой, более мягким и постепенным действием, но зато они практически нетоксичны и даже при длительном введении не оказывают на организм вредного побочного действия. Длительное введение стероидных препаратов угнетает кору надпочечников, уменьшает выработку собственных гормонов. При отмене этих лекарственных средств могут возникнуть новые болезненные расстройства.

Фенольные соединения могут оказать благоприятное влияние также и на центральные регуляторные механизмы, и на конечные звенья воспалительной реакции. Тормозя инактивацию адреналина (как за счет окисления, так и метоксилирования), фенолы продлевают и усиливают его физиологическое и противовоспалительное действие. Так действуют все фенольные соединения, обладающие Р-витаминной активностью: пирогаллол, многие фенолокислоты, кумарины, флавоноиды.

Один из основных механизмов противовоспалительного действия фенольных соединений состоит в мобилизации собственных механизмов поддержания равновесия, противодействующих всяким вредным воздействиям. К числу таких механизмов относится гипофизо-адреналовая система, продуцирующая глюкокортикоиды — стероидные гормоны коры надпочечников, мощнейшие ингибиторы воспалительной реакции. Они действуют на ранние, экссудативные проявления воспалительной реакции, а также и на более поздние эффекты: размножение клеток соединительной

ткани, рост капилляров. По-видимому, глюкокортикоиды уплотняют мембраны лизосом. Усиливая секрецию глюкокортикоидов, фенолы тем самым опосредованно подавляют воспалительную реакцию.

Однако противовоспалительное действие фенольных соединений сохраняется и у животных с удаленными надпочечниками, т. е. в условиях выключения или во всяком случае сильного ослабления симпатико- и гипофизо-адреналовой систем. Очевидно, в суммарном противовоспалительном эффекте фенольных соединений все же главное значение имеет собственное, непосредственное действие на клеточные и тканевые мембраны — снижение их проницаемости, уплотнение мембран лизосом, ингибирование гиалуронидазы (фермента, разрушающего межклеточное основное вещество тканевых барьеров). Определенное значение имеет также антагонистическое действие фенолов по отношению к медиаторам воспаления (кининам, серотонину, гистамину), нормализующее влияние на функцию печени. Наконец, бесспорное значение имеет также антимикробное, противогрибковое, противоглистное действие фенолов.

Противовоспалительное действие фенолов проявляется главным образом во время экссудативной фазы этой реакции; на пролиферативную фазу воспаления влияние значительно слабее.

Капилляроукрепляющее и противовоспалительное действие фенольных препаратов нашло широкое применение при лечении ревматизма, диабета, гипертонической болезни, токсикозов беременности, нефритов, бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний (в том числе скарлатины, полиомиелита, вирусного гепатита), некоторых кожных заболеваний, отморожений и ожогов.

Сочетание местного противовоспалительного (вяжущего, дезинфицирующего, успокаивающего) действия на слизистую оболочку и спазмолитического эффекта обусловливает противоязвенное действие флавоноидов и кумаринов (келлина, рутина, хромонов, флавоноидов солодки, цитрина). Цитрин (американский препарат CVP) и галаскорбин успешно применяются при геморрагических циститах, воспалительных заболеваниях у женщин, стимулируют заживление ран, ускоряют сращение переломов.

При разнообразных аллергических состояниях и анафилактическом шоке также наблюдается повышенная проницаемость и хрупкость капилляров, явления экссудации, связанные с освобождением гистамина и гистаминоподобных

веществ, серотонина, ацетилхолина, гепарина, а также с активацией гиалуронидазы. Такие особенности изменений при аллергических состояниях предопределяют высокую эффективность Р-витаминных фенолов, хотя они непосредственно и не оказывают влияния на реакцию антиген—антитело. По-видимому, препараты витамина Р непосредственно не обладают и антигистаминным действием, хотя некоторые проявления действия гистамина (в частности, повышенную сосудистую проницаемость) они и устраняют. Значительная частота аллергических заболеваний, с одной стороны, и низкая токсичность фенольных соединений — с другой, их витаминная активность и отсутствие побочных эффектов предопределяют широту лечебного применения фенольных соединений.

Развитие атеросклеротического процесса и связанное с ним старение организма представляют собой очень сложные многофакторные явления, рассматривать которые во всей их сложности в этой книге, разумеется, не представляется возможным. Существенно, однако, что значительный вклад в развитие обоих этих процессов вносит длительное усиление перекисного окисления липидов биологических мембран, обусловленное, в свою очередь, количественной и качественной функциональной недостаточностью биоантиоксидантных систем организма. Наибольшее значение среди них принадлежит жирорастворимым антиоксидантам витаминной природы, входящим в состав липидного матрикса мембран: витаминам Е и А, в меньшей степени — витаминам D и K.

Антисклеротическое действие растительных фенольных соединений следует рассматривать как результат восполнения потребности организма в биоантиоксидантах, как итог компенсации в первую очередь недостаточности токоферола. Кроме того, определенное значение имеет умеренное ингибиторное действие фенолов на ферменты, окисляющие липиды. Наконец, определенный вклад в суммарный эффект вносит, вероятно, воздействие поступающих в кишечник фенольных соединений на кишечную микрофлору. Как установлено в последние годы, избыточное потребление липидов, в особенности животных жиров, в сочетании с уменьшением в рационе горожан доли балластных веществ типа клетчатки приводит к изменению видового состава обитающих в кишечнике микроорганизмов. Сдвиг в направлении спороносной бактериальной флоры увеличивает выход канцерогенных продуктов и является причиной укорочения продолжительности жизни. Длительное потребление

больших количеств аскорбиновой кислоты (до 10 г в сутки) и ее синергистов — фенольных соединений — противодействует этой тенденции, повышает реактивность и сопротивляемость организма, уменьшает опасность возникновения рака кишечника и способствует продлению жизни. В эксперименте длительное потребление антиоксидантов в сочетании с ограничением калорийности пищевого рациона в ряде исследований обусловило достоверное увеличение продолжительности жизни.

В экспериментах на крысах и кроликах установлено также, что гидрохинон, гваякол, галловая кислота, катехины, гесперидин и кверцетин задерживают развитие атеросклероза сосудов, препятствуют развитию у кроликов повышенной концентрации в крови холестерина (что может способствовать атеросклерозу), особенно в сочетании с аскорбиновой кислотой. Аналогично действуют, как показано советскими учеными, флавоноиды рододендрона, клевера красного, настои зеленого чая, изофлавоны.

У больных атеросклерозом применение препаратов витамина Р дает некоторый лечебный эффект. Он выражается в улучшении сна, уменьшении и устранении сердечных болей, улучшении кровообращения и кровоснабжения мозга и т. п.

«ДЛЯ ЗАГАРА И ОТ ЗАГАРА»

Особенность всех ароматических соединений с системой сопряженных связей — это интенсивное поглощение света в области 260—290 нм, относящейся к ультрафиолетовому участку спектра. Мази, содержащие то или иное фенольное соединение в определенной концентрации, с успехом могут применяться в качестве средств от загара. В естественных условиях пребывания под прямыми солнечными лучами в жаркое время года потовые железы человека выделяют в составе пота на поверхность кожи урокановую кислоту, содержащую имидазольное ядро и дающую аналогичный экранирующий эффект.

Флавоноиды рутин, кверцетин, кверцитрин, рамнетин дают защиту от воздействия света и в условиях присутствия в организме подопытных животных веществ-фотосенсибилизаторов — гематопорфирина или эозина. Находящиеся в крови флавоноиды, видимо, поглощают часть лучистой энергии.

Но есть вещества растительного происхождения, близкие к фенолам, обладающие собственным и достаточно мощным фотосенсибилизирующим действием. Это фурокумарины. Поглощенную энергию УФ-излучения они способны затем передавать другим веществам, непосредственно ультрафиолет не поглощающим. Фурокумарины, псорален, бергаптен, ксантотоксин, императорин, прангенин, ангелицин резко увеличивают чувствительность микроорганизмов, простейших, клеток млекопитающих в культуре к УФ-свету и способствуют гибели их даже при относительно слабом освещении (фотодинамический эффект).

При введении в организм млекопитающих и человека они значительно увеличивают чувствительность кожи к солнечной радиации, вызывают ожоги и интенсивную пигментацию, а также поражение роговицы и конъюнктивы глаза. В производственных условиях при переработке растительного сырья, содержащего фурокумарины, или при получении чистых препаратов у работников могут развиваться поражения кожи профессионального характера — так называемые фитофотодерматозы.

Поглощенная энергия УФ-излучения солнца способствует окислению диоксифенилаланина и других предшественников в меланин — пигмент кожи, волос, радужной оболочки глаза. В присутствии фурокумаринов этот процесс пигментации ускоряется. Тиоловые соединения и аскорбиновая кислота, ингибирующие процессы окисления, выступают как антагонисты фурокумаринов.

В составе молекулы фурокумарина есть два реактивных участка, расположенных в шестичленном пироновом кольце (двойная связь при 3- и 4-м атомах углерода) и в добавочном фурановом кольце (двойная связь между 4- и 5-м атомами углерода). Благодаря этому обстоятельству фурокумарины могут образовывать два вида соединений с ДНК — моноаддукты (с присоединением к одному из азотистых оснований) и диаддукты (с образованием ковалентных связей с двумя азотистыми основаниями). Первые лишь минимально нарушают функцию ДНК. Вторые образуют поперечные связи, которые препятствуют расхождению нитей в процессе самоудвоения ДНК, обусловливают частичную или полную ее инактивацию, торможение митозов (клеточных делений), а в конечном счете — гибель «пострадавших» клеток.

Восстановление жизнеспособности клеток осуществляется за счет деятельности внутриклеточных восстановительных (репаративных) систем. Это восстановление вклю-

чает несколько этапов: надрезание нитей ДНК, удаление (вырезание, эксцизию) дефектного участка, застройку бреши и сшивание концов нити.

Образование сшивок в ДНК — обязательный этап в фотосенсибилизирующем действии фурокумаринов; с уменьшением длины волны от 365 нм эффект фотосенсибилизации слабеет. УФ-облучение с длинами волн 254—265 нм самостоятельно ингибирует синтез ДНК; присутствие фурокумаринов не усиливает этот ингибиторный эффект.

Реакция фотоалкилирования ДНК и РНК фурокумаринами лежит в основе применения этих соединений в медицине для лечения различных заболеваний. К их числу относится псориаз — весьма распространенное кожное заболевание (им страдают до 2,5% населения Земли), причины которого не вполне изучены, а среди многочисленных методов лечения не было до последнего времени ни одного по-настоящему эффективного. Было известно лишь, что у большинства больных обострения наступали в холодное время года, а летом состояние больных улучшалось. Применение только УФ-облучения не давало радикального излечения.

Существенный сдвиг к лучшему наметился тогда, когда для лечения псориаза был применен комбинированный метод лечения, включающий введение фурокумаринов (псоралена и его производных, других препаратов этого ряда) в сочетании с сеансами облучения «черным светом» — лампами длинноволнового УФ-излучения с максимумом свечения в области 365 нм. Длительность курса лечения — 1—2 мес и более — варьируется индивидуально, зависит от состояния больных. Хроническое рецидивирующее течение псориаза усложняет полное излечение и требует проведения периодических кратковременных сеансов так называемой поддерживающей терапии, имеющих целью предотвращение рецидивов и обострений.

Механизм лечебного действия фурокумаринов в комбинации с длинноволновым УФ-излучением носит, по существу, неспецифический характер. Возникающие при таком лечении поперечные сшивки в молекулах нуклеиновых кислот клеток кожи замедляют процесс размножения в эпидермисе и тем самым способствуют разрыву порочного круга, формирующегося при этой болезни.

Описанное комбинированное лечение эффективно не только при псориазе. Еще более активным оно оказывается при пигментных расстройствах — так называемых лейкодермах (витилиго). Пятна на коже, лишенные пигмента,

при этом заболевании не только создают проблемы эстетического характера, но и легко становятся источниками болевых ощущений, подвергаются ожогу, рубцеванию и злокачественному перерождению. Для лечения витилиго еще в Древнем Египте применяли местную траву Ammi majus, содержащую, как теперь известно, фурокумарины бергаптен, ксантотоксин, императорин. В древнеиндийской книге Adharva veda (1400 г.) для лечения лейкодермы рекомендовались семена ряда растений, в том числе Psoralea (фурокумарины которого носят название псораленов). И в настоящее время наиболее эффективным методом лечения этого заболевания является комбинация длинноволнового УФ-облучения с местной обработкой лишенных пигмента участков кожи препаратами фурокумаринов (последние могут вводиться и внутрь). Полезно введение также ионов меди, стимулирующей активность тирозиназы (этот фермент участвует в образовании меланина). В итоге лечения удается добиться пигментации участков лейкодермии.

Интересно, что некоторые фенольные соединения при попадании в организм нарушают механизм образования меланина с появлением таких же лишенных пигмента пятен на коже, как при лейкодерме. Такое заболевание — витилигоподобный дерматит — является следствием того, что гидрохинон, *п*-оксипропиофенон, ионол и некоторые другие «пространственно затрудненные» фенолы ингибируют в организме ферментативное окисление тирозина в диоксифенилаланин и препятствуют синтезу меланина.

Та же схема комбинированного лечения (длинноволновое УФ-облучение + фурокумарины) успешно применяется при таких предраковых заболеваниях, как солнечный кератит, некоторые дерматиты, пигментная ксеродерма, а также при раке кожи. И механизм достижения лечебного эффекта тот же — торможение синтеза ДНК, митозов и гибель опухолевых клеток.

СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ ПОД КОНТРОЛЕМ

Антигеморрагическое действие растительных фенольных соединений в первую очередь обусловлено уплотнением, увеличением прочности сосудисто-тканевых барьеров. Но определенное значение имеет и влияние фенолов на свертывание крови. Гесперидин, рутин, эллаговая кислота уменьшают продолжительность кровотечения. Некоторое значение может иметь и то обстоятельство, что цитрин, рутин и другие препараты увеличивают количество в крови

ионов кальция, участвующих в процессах свертывания. Наконец, ускорение свертывания может достигаться опосредованно — адреналин способствует образованию кровяных сгустков, а фенольные соединения защищают его от инактивации в кровяном русле.

Однако есть указания, что фосфорилированный гесперидин тормозит образование нитей фибрина из фибриногена, а О-(β-оксиэтил)-рутин тормозит слипание эритроцитов и других клеток крови в процессе образования сгустка.

Наряду с прокоагулянтами — веществами, так или иначе способствующими свертыванию крови, среди растительных фенольных соединений есть вещества, обладающие сильной антикоагулянтной активностью. Это уже упоминавшиеся производные 4-оксикумарина и дикумарина — дикумарин, варфарин, неодикумарин, бисоксикумарин, синкумар, фенпрокумон (маркумар), пелентан, аценокумарин.

Кумариновые антикоагулянты в крови связываются с белками сыворотки и в таком связанном виде могут циркулировать долго: период полувыведения их составляет 6—7 суток. Инактивации подвергается лишь свободный антикоагулянт, а основная масса связанного с белками препарата длительно сохраняет активность. Поэтому при длительном введении создается опасность накопления препарата до опасной величины. Чтобы этого не случилось, применяют малые дозы антикоагулянта, поддерживающие его уровень в крови. Фенилбутазон, конкурентно вытесняющий варфарин и другие препараты из связанной с белком формы, тем самым усиливает противосвертывающий эффект.

Основной механизм антикоагулянтного действия кумаринов — их антагонизм по отношению к витамину К — необходимому участнику синтеза факторов свертывания крови. Варфарин и другие фенольные антикоагулянты ингибируют синтез именно тех факторов свертывания, которым для проявления активности требуется присутствие витамина К. Кумарины в этом случае ведут себя как структурные аналоги, антиметаболиты витамина К, вытесняющие его из связи с белковой частью соответствующей ферментной системы. Антикоагулянты, как и витамин К, накапливаются в печени и способствуют образованию белков, иммунологически идентичных факторам II (протромбин), VII, IX и X свертывания крови, но лишенных своей биологической активности, т. е. не обеспечивающих свертывания. Поскольку белковая часть факторов не изменена, все дело, очевидно, в отсутствии кофермента — витамина K_1. Пред-

полагается, что под влиянием варфарина или дикумарина в печени образуется и накапливается антагонист витамина K — оксифиллохинон, который мешает образованию в печени витамина K_1. Кроме того, фенольные антикоагулянты тормозят третью фазу свертывания крови — превращение фибриногена в фибрин. Нити фибрина образуют сетку — остов будущего сгустка, в ячейках которого застревают клетки крови и возникает тромб.

Кумариновые антикоагулянты очень широко применяются в клинике, главным образом при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов, тромбофлебитов, состояний, предшествующих тромбозу (например, повышенный уровень протромбина в крови опасен в смысле возможности возникновения тромба).

Флавоноиды (гесперидин, рутин, катехин) обладают противоположным, прокоагулянтным действием, их успешно используют как антагонистов дикумарина, как препараты, защищающие здоровые ткани и сосуды от чрезмерного действия антикоагулянтов.

Таким образом, среди фенольных соединений есть как антикоагулянты (дикумарин, варфарин), так и прокоагулянты, главным образом флавоноиды. Катехины, рутин, гесперидин защищают оболочку эритроцитов от разрушения при помещении их в жидкость с недостаточным содержанием солей или с сапонинами, вызывающими распад клеток.

Помимо практики лечения сердечно-сосудистых болезней человека, антикоагулянт варфарин нашел неожиданное применение в качестве эффективного средства борьбы с крысами. Его преимущества обусловлены, во-первых, полным отсутствием у препарата запаха и вкуса и, во-вторых, тем, что смерть животных от внутренних кровотечений наступает не сразу, а спустя 2 — 3 суток. Поэтому крысы не обнаруживают связи между поеданием приманки и гибелью сородичей. Однако вследствие генетической неоднородности популяции черных крыс и отбора возникла новая ветвь этих животных, отличающихся тем, что в их печени антикоагулянт не в состоянии полностью затормозить превращение филлохинонoксида в витамин K_1. Очевидно, вследствие мутации соответствующая ферментная система приобрела устойчивость к действию варфарина.

Антикоагулянтная активность — специфическое качество, присущее небольшой группе производных 4-оксикумарина и дикумарина. Эти соединения отличает от флавоноидов и других классов фенольных соединений также отно-

сительно высокая токсичность. И в этом случае токсичность можно рассматривать как одно из проявлений биологической активности фенолов.

РАДИАЦИЯ, ФЕНОЛЫ И ЧЕЛОВЕК

В августе 1945 г. взрывы американских атомных бомб над Хиросимой и Нагасаки возвестили о вступлении человечества в атомную эру. Новое оружие и способы защиты от его чудовищной мощи стали предметом самого пристального изучения специалистов. Для радиобиологов — ученых, занимавшихся изучением механизма действия ионизирующей радиации на организм,— центральной задачей стало отыскание средств предупреждения и лечения острой лучевой болезни — бича атомного века. Заболевание это возникает под влиянием ионизирующей радиации — невидимого смертоносного излучения атомного взрыва. Само это излучение органами чувств человека никак не воспринимается. Смертельная доза этого излучения в переводе на тепловой эквивалент столь мала, что ее недостаточно, чтобы вскипятить стакан чая. И тем не менее под влиянием столь ничтожной энергии нередко развивается тяжелое заболевание.

Первый, начальный период острой лучевой болезни непродолжителен (несколько часов, иногда 1 — 2 суток). Характеризующие его болезненные явления — головная боль, некоторое повышение температуры тела, тошнота, рвота, возбуждение — неспецифичны, могут встречаться при самых различных болезнях. К тому же они быстро исчезают, а болезнь переходит во второй период — скрытого течения, мнимого выздоровления. Выздоровления не происходит, ибо в теле больного скрыто развертываются болезненные явления: падает количество лейкоцитов (особенно лимфоцитов), кровяных пластинок — тромбоцитов. Страдают клетки таких органов, как костный мозг, селезенка, лимфатические узлы (органы кровотворения), слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, в которых в нормальных условиях постоянно идет размножение клеток.

Спустя определенный срок (от 5 — 7 дней до 2 — 6 недель, в зависимости от дозы радиации) болезнь вступает в третий период — развернутого течения болезни, ее разгара. Возвращаются в более тяжелой форме все признаки начального периода болезни, падает до критического уровня количество белых клеток крови, появляются кровоизлияния, падает сопротивляемость организма. Он теряет значи-

тельное количество жидкости и белков в связи с расстройством деятельности пищеварительного тракта. В этом состоянии болезнь заканчивается смертельным исходом либо переходит в период выздоровления.

Поиск эффективных средств борьбы с лучевой болезнью стал делом чести не только радиобиологов, но и врачей разных специальностей. В 1949 г., всего через 4 года после взрывов американских атомных бомб, были открыты первые вещества, обладающие способностью ослаблять поражающее действие ионизирующей радиации,— цистеин, глютатион, цианид. С этой даты ведет свое начало новый раздел радиобиологии — учение о противолучевой химической защите. Сначала поиск лекарственных противолучевых средств велся сугубо эмпирически: испытывали в опытах на животных сотни различных средств и отбирали из их числа наиболее эффективные. Но по мере того как накапливались знания не только о внешних проявлениях лучевой болезни, но и о механизмах ее развития, поиски становились более целенаправленными.

Так, удалось установить, что клиническая картина лучевой болезни при всей ее сложности и многообразии может быть сведена к небольшому числу узловых процессов, объединяющих внутренним единством множество разных признаков (симптомов). Такие комплексы признаков, имеющие внутреннюю связь и взаимообусловленность, носят название синдромов. Основные синдромы при лучевом поражении организма — это синдром поражения кроветворения (в его основе лежит гибель клеток костного мозга и других кроветворных органов, он нередко называется также костномозговым); кишечный синдром (связанный с гибелью клеток слизистой оболочки пищеварительного тракта и включающий развитие рвоты, тошноты, диаррею, потерю жидкости, солей и белков); геморрагический синдром (обусловленный поражением сосудисто-тканевых барьеров и нарушениями свертываемости крови) и аутоинфекционный синдром. Сущность последнего вытекает из резкого понижения в облученном организме прочности и надежности сосудисто-тканевых барьеров и покровных тканей, повышения их проницаемости. Обитающие на коже и слизистых оболочках пищеварительных, дыхательных, мочевых путей микроорганизмы при нормальном состоянии барьеров, их достаточно высокой сопротивляемости не представляют никакой опасности для здоровья и практически безвредны. Но как только сопротивляемость барьеров падает, в стане невидимых сожителей человека на-

ступает оживление. Дотоле безвредные обитатели слизистых оболочек и кожи усиленно размножаются, проникают сквозь барьеры в глубь тканей, в кровеносное русло и вызывают разнообразные инфекционные осложнения — от бронхитов, энтеритов, циститов, пневмоний до общего заражения крови — сепсиса. Организм, переживший собственно лучевую болезнь, может погибнуть от осложнений, вызванных микробами — обитателями его кожи или внутренних полостей.

Знание основных синдромов лучевой болезни придало бо́льшую целенаправленность поискам противолучевых средств. В частности, уяснение роли проницаемости барьеров в развитии геморрагического и аутоинфекционного синдромов совершенно естественно привело к мысли использовать в борьбе с ними фенольные соединения, обладающие Р-витаминной активностью.

Еще в 1944 г. У. Мэтьюсон применил цитрин с целью лечения кровоизлияний в сетчатку у больного миеломной болезнью, получавшего курс лучевой терапии. Лечение оказалось настолько успешным, что Мэтьюсон рекомендовал применять Р-витаминные препараты профилактически с целью уменьшения опасности кровоизлияний и кровотечений при лучевой терапии. В 1954 г. Дж. Аронс и соавторы проанализировали уже 1132 случая лечения лучевых геморрагий витамином Р. Лечение начиналось за 5 — 7 дней до начала курса лучевой терапии и продолжалось 5 — 7 недель. Хотя тошноты и рвоты таким лечением не устранялись, но лучевые изменения кожи и слизистых были заметно меньше, значительно улучшались общее состояние больных и переносимость лучевой терапии. Особенно эффективным оказалось лечение лучевых дерматитов, эритем и поражений слизистых оболочек.

Следующим естественным шагом явилась попытка в эксперименте применить Р-витаминные препараты для лечения лучевой болезни в целом, а не только геморрагического синдрома. Наиболее убедительный показатель в исследованиях такого рода — увеличение числа животных, выживающих после воздействия смертельной дозы радиации. Положительные данные были получены в ряде работ 40-х годов. Однако проверочные исследования, выполненные особенно тщательно с чистыми препаратами, дали отрицательный результат. Это, естественно, охладило интерес к радиозащитному действию фенолов.

Но прошло несколько лет, и интерес возродился. Разными авторами, на разных экспериментальных животных по-

казано, что флавоноиды (рутин, цитрин, лейкодельфинидин), эскулетин, таннин, меланин в определенных условиях увеличивают выживание даже после абсолютно смертельной дозы ($ЛД_{100}$) радиации. Однако по сравнению с аминотиолами и индолилалкиламинами — основными классами радиозащитных средств — фенольные соединения действуют значительно слабее, их эффект проявляется при длительном введении главным образом через рот. Можно полагать, что в этом случае введение фенолов лишь поднимает сопротивляемость организма до какого-то оптимального уровня, т. е. мы имеем дело не с истинным защитным эффектом, а с действием, которое сродни витаминному.

Развитие представлений о сущности лучевого поражения как многостадийного, развертывающегося во времени процесса позволило значительно расширить возможности противолучевой защиты и, в частности, открыло новые перспективы перед фенольными соединениями.

Лучевое воздействие на организм начинается с физической стадии взаимодействия квантов или частиц ионизирующей радиации с атомами и молекулами биологической ткани. В ничтожные доли секунды кванты или частицы высокой энергии, пролетая, постепенно «раздают» свою избыточную энергию атомам. Эта избыточная энергия расходуется на выбивание за пределы атома отдельных электронов (ионизацию) или, если энергия для этого недостаточна, на то, чтобы один из электронов поднялся на более высокий энергетический уровень, оставаясь в пределах атома. Такой эффект носит название возбуждения.

Как возбужденные, так и ионизированные атомы и молекулы становятся более активными, легче вступают в разнообразные реакции. Благодаря присутствию в тканях растворенного молекулярного кислорода они особенно легко и часто реагируют с ним, образуя такие активные продукты, как свободные окислительные радикалы $OH^{\cdot}$ (гидроксил) и $HO_2^{\cdot}$ (супероксид), перекись водорода H_2O_2 (H—O—O—H) и органические перекиси R—O—OH. Это вторая, физико-химическая стадия, характеризующаяся возникновением радикалов и перекисей — соединений, способных реагировать с молекулами органических веществ клеток. При этом возникают свободнорадикальные реакции, очень напоминающие по своему характеру и течению вырожденно-разветвленные реакции, протекающие при самоокислении жиров и изученные Н. Н. Семеновым и его учеником Н. М. Эмануэлем.

По мере увеличения активных окислительных продук-

тов облучения все более ощутимым становится их разрушительное воздействие на такие важнейшие органические структуры, как нуклеиновые кислоты, белки, биологические мембраны. Повреждение ДНК нарушает наследственный код и может приводить к гибели клеток при попытке разделиться. Нарушение целости мембран лизосом приводит к выходу в цитоплазму группы кислых ферментов, протеаз и нуклеаз, дополнительно, вторично разрушающих клеточные структуры. Повреждение мембран митохондрий, их набухание нарушают процессы клеточного дыхания и фосфорилирования, всю энергетику клетки. Эти процессы составляют содержание третьей, биохимической фазы, обеспечивающей дальнейшее развитие и усиление процесса лучевого поражения.

На следующей, четвертой стадии имеет место нарушение основных физиологических процессов организма — клеточного деления, функциональной активности клеток и тканей, за которым следует гибель клеток.

Таким образом, лучевое поражение организма в общем виде представляется как процесс последовательного развертывания и усиления первоначально незначительных нарушений (смертельная доза радиации непосредственно вызывает изменения в одном атоме из 10 000 000). К нему, стало быть, применимы закономерности, свойственные цепным свободнорадикальным окислительным реакциям. А это означает, что использование веществ-антиоксидантов, прерывающих развитие реакции на ее ранних стадиях, может оказаться весьма эффективным. Так, логика изучения сущности лучевого поражения привела радиобиологов к мысли об использовании антиоксидантов в качестве противолучевых средств. Началась новая жизнь фенольных радиозащитных средств.

В 1954—1957 гг. Эмануэль с учениками развил учение о роли цепных реакций самоокисления в липидах, а затем распространил его на области лучевого поражения и канцерогенеза, успешно применил такие пищевые антиоксиданты, как бутилоксианизол, бутилокситолуол (ионол), *н*-пропиловый эфир галловой кислоты, для торможения патологических свободнорадикальных реакций при облучении. В дальнейшем другими учеными было доказано, что и такие антиоксиданты фенольной природы, как нордигидрогвайаретовая кислота, производные пирогаллола, галаскорбин, дают защиту от лучевого поражения.

Было показано, что существует прямая зависимость между антирадикальной активностью препарата в модель-

ных исследованиях и его противолучевым действием в опыте на животных. Тем не менее защитный эффект фенольных антиоксидантов оказался достаточно умеренным, а в отдельных работах, как и раньше с флавоноидами, вообще не подтвердился. Такая противоречивость результатов сама по себе требовала объяснения, тем более что без такого анализа нельзя было целенаправленно двигаться дальше в поисках более эффективных средств.

На первом этапе наших исследований (1959—1963 гг.) удалось установить, что противолучевой активностью обладают довольно много фенольных соединений — галловая кислота, ее соли и эфиры, а также комплекс катехинов чайного растения, галаскорбин и в меньшей мере другие препараты. Эти вещества вводили за 15—30 мин до воздействия радиации (такой эффект и называется собственно радиозащитным) и обеспечивали выживание 20—50% мышей, крыс, собак, облученных в дозе, близкой к $ЛД_{100}$ (абсолютно смертельной). Особенно интересно, что оказался реально существующим предсказанный теорией пострадиационный противолучевой эффект. При введении после облучения (когда большинство других радиозащитных средств неэффективно и даже ухудшает состояние) соли галловой кислоты, а также ее пропиловый эфир и катехины дают достоверное увеличение выживаемости. Только дозу препаратов для этого приходится увеличивать в 2—5 раз.

Интересно, что эффект после облучения дают препараты, хорошо растворимые в жидкостях организма (это облегчает их быструю доставку к органам и клеткам, особенно нуждающимся в защите) и малотоксичные (это позволяет увеличивать дозу препарата без опасения вызвать ухудшение состояния или побочные эффекты).

Все, казалось бы, обстояло хорошо. Как вдруг проверочные опыты (как и во многих других случаях при работе с фенольными соединениями), поставленные особенно педантично, с использованием особо очищенных препаратов, обнаружили их полную неэффективность. Поиски возможных ошибок или различий в постановке опытов, в дозах облучения существенных результатов не дали. Складывалась парадоксальная и, прямо скажем, малоприятная ситуация.

И тогда пришлось вернуться к тем препаратам, с которых начинались исследования. Эти соли галловой кислоты были недостаточно очищены, содержали небольшую примесь продуктов обратимого окисления, о чем свиде-

тельствовало наличие желтовато-зеленоватой окраски. Чистые препараты и в виде порошка, и в растворе были бесцветными. На первом этапе исследований мы мирились с наличием этих примесей, полагая, что они не слишком мешают, так как не увеличивают токсичность суммарных препаратов до опасных пределов. И вот теперь выяснилось, что чистые препараты совершенно не обладают противолучевой активностью, тогда как те же препараты, но содержащие ничтожную примесь продуктов окисления были эффективными при введении как до облучения, так и после него.

Что же получается? Значит, именно эта ничтожная в количественном отношении примесь семихинонов и главным образом хинонов и есть, собственно говоря, защитный препарат? А все остальное — балласт? С этим было очень трудно согласиться.

Прежде всего теория антиоксидантного эффекта рассматривала семихинонные радикалы как малоактивные продукты нейтрализующего действия фенольных антиокислителей на свободные радикалы, возникающие при облучении. Стало быть, с позиций этой теории именно восстановленные фенолы рассматривались как действующие противолучевые средства. Но они-то и оказались совершенно недействующими. А обратимо окисленные продукты, которым теория отводила роль неактивных «отходов» процесса, оказались истинно активными. Ясно, что данные экспериментов опрокидывали теорию в ее первоначальном виде.

Чтобы убедиться в том, что именно продукты обратимого окисления обладают противолучевым действием, нужны были прямые доказательства. Но как их получить? Классическая теория в таких случаях требует: выделить предполагаемые действующие начала в чистом виде, ввести их животным и, в частности, испытать их антирадиационные свойства. Но семихинонные радикалы — крайне нестойкая (сравнительно с исходной молекулой фенола) форма вещества, существующая лишь как промежуточное состояние при обратимом окислении фенола в хинон. Хиноны — это молекулы, и в отличие от радикалов они более стойки. В ряде случаев их удастся отделить от соответствующих фенолов, получить в чистом виде и изучить свойства. Но хиноны галловой кислоты, с которыми мы работали, оказались весьма нестабильными; их накопление само по себе усиливало (в присутствии кислорода и следов влаги) дальнейшее окисление исходного препара-

та. Но при изменении условий легко совершается и обратный переход. С другой стороны, хиноны — это не конечное звено окислительных превращений галловой кислоты и подобных ей соединений, просто дальнейшее окисление ведет к конденсации молекул хинонов, к появлению продуктов необратимого окисления. Эти продукты биологически гораздо менее активны и на лучевое поражение, в частности, не влияют.

В этих условиях выделить хиноны галловой кислоты или ее эфиров в чистом виде, пригодном для самого непродолжительного хранения и экспериментального изучения, оказалось невозможно. Современная аналитическая химия попросту не располагает достаточными средствами для решения этой задачи.

Пришлось пойти по другому пути. В составе соли галловой кислоты, с которой мы работали и получили радиозащитный эффект, обратимо окисленные примеси составляли, как уже говорилось, незначительную примесь. Если защитный эффект препараты давали в дозе 60 мг/кг веса, то из этого количества на долю примесей приходились, вероятно, доли грамма. Чтобы ввести такую дозу хинонов животным, был поставлен такой опыт. Растворили галлат натрия в солевом растворе, соответствующем концентрации солей в крови, в количестве 0,1 мг/см^3. Благодаря присутствию растворенного кислорода и слабощелочной реакции среды легко совершается обратимое окисление препарата в хинонную форму. Можно было рассчитывать, что за 24 ч хранения раствора практически все молекулы препарата успели окислиться. С другой стороны, при малой концентрации галлата в растворе процесс дальнейшей окислительной конденсации хинонов не мог иметь существенного значения. Если бы все же такой поликонденсат образовался, он должен был выпасть в осадок. Через сутки хранения осадка в растворе не оказалось, а сам он имел характерную для хинонов зеленую окраску. Введение подопытным мышам такой хинонной формы препарата в количествах от 0,05 до 5 мг/кг веса не дало никакого противолучевого эффекта.

Наиболее демонстративный опыт заключался в том, что через раствор галлата натрия (30 мг/см^3) в стеклянной колбе определенной формы и размеров продували воздух с постоянной скоростью (1—2 л в минуту) и по мере его окисления пробы из этого раствора брали и вводили мышам непосредственно после их облучения в смертельной дозе. Все было постоянным в этом опыте: и скорость про-

качивания воздуха (в части опытов пользовались вместо него чистым кислородом), и сроки взятия проб, и состав дистиллированной воды, используемой для растворения препарата (колебания в количестве ионов металлов в ней могли бы повлиять на скорость окисления), и величина пузырьков воздуха. Различались только между собой пробы препарата, взятые в разные моменты окисления: чем дольше оно продолжалось, тем более зеленым становился раствор. Интенсивность окраски линейно возрастала на протяжении трех часов продувания воздуха, следовательно, так же нарастало и количество хинонов.

Несмотря на соблюдение максимально возможной повторяемости экспериментов, темп окисления в разных опытах все же несколько, видимо, отличался. Но общая закономерность, выявившаяся в этом исследовании, была совершенно надежной и очень красноречивой.

Пробы препарата, окисленные пятиминутным продуванием воздуха, давали максимальный противолучевой эффект: после введения такого препарата облученным мышам выживала половина из них. Контрольные животные, облученные в той же дозе, но не получавшие препарата, погибали все. При увеличении длительности окисления до 15, 30, 45, 60 мин противолучевая активность препарата закономерно падала, достигая нуля обычно после часа продувания воздуха. Препарат, окисленный более длительно (120—180 мин), приобретал уже токсические свойства, усугубляя тяжесть лучевого поражения. Это проявлялось в сокращении средней продолжительности жизни облученных мышей.

Можно было думать, что все дело в концентрации хинонов. Если судить по интенсивности окраски, доля исходного препарата, окисленного до стадии хинонов, действительно возрастает по мере окисления. Возможно, количество хинонов во вводимой дозе препарата после 1—3 ч окисления оказывается чрезмерно большим, токсическим для организма. Но тогда, уменьшив дозу вводимого препарата в 2 или даже 4 раза, мы должны были бы добиться возврата защитного эффекта. Такие опыты были поставлены. Уменьшенная доза препарата была чуть менее токсичной, но не спасала от гибели ни одну облученную мышь.

Из результатов опыта следовали по крайней мере два вывода. Во-первых, за токсический эффект окисленного препарата могли быть ответственны только хиноны: продукты дальнейшего окисления по мере развития процесса окислительной конденсации все более теряют биологиче-

скую активность, превращаясь в конечном счете в инертный и нерастворимый осадок. Эти продукты никак не могли быть причиной укорочения срока жизни облученных мышей. Значит, те самые хиноны, накопление которых в тканях растения при проникновении паразита приводит к гибели клетки вместе с убийцей, в этом опыте увеличивают тяжесть лучевого поражения организма.

Но если хиноны в относительно больших дозах токсичны, а в малых дозах, как мы видели, защиты не дают, то кто же, какое вещество придает галлату натрия свойства противолучевого препарата? Если обратить внимание на то, что максимальная противолучевая активность наблюдается в самом начале процесса окисления, то второй единственно возможный вывод состоит в следующем. Противолучевым действием, очевидно, обладает вещество, образующееся в процессе окисления до хинона и впоследствии исчезающее. Существует ли такой продукт обратимого окисления фенолов, который предшествует появлению хинонов? Да, существует — это семихинонный радикал, самая нестойкая, эфемерная и в то же время весьма активная форма препарата.

Сама по себе, без своих «соседей» по превращениям — восстановленного фенола и хинона, эта форма вещества не существует. Значит, приходится свыкаться с мыслью, что реально существует и действует в условиях животного организма не фенол сам по себе, равно как и не хинон или семихинон порознь, а целая окислительно-восстановительная система фенол—семихинон—хинон. Компоненты этой системы все время переходят друг в друга, а все уравнение реакции сдвигается влево или вправо в зависимости от реакции среды — кислой или щелочной. Реакция крови и других жидкостей организма слабощелочная (как и реакция слюны, кишечного сока и т. п.). Она, казалось бы, благоприятствует окислению фенолов. Но в жидкостях организма постоянно присутствуют водорастворимые антиоксидантные системы: глютатион, аскорбиновая кислота и т. п. В биологических мембранах их дополняют жирорастворимые антиоксиданты — витамины E, A, D, K, убихиноны и т. п. Поэтому в нашем организме, пока он здоров, господствуют восстановительные условия, и в крови окисления введенных извне фенолов (как и собственных животных) практически не происходит.

Под влиянием ионизирующей радиации с развитием лучевой болезни в организме резко усиливаются окислительные процессы и ресурсы антиоксидантных систем по-

степенно истощаются. Когда они уже не в состоянии противостоять развертыванию свободнорадикальных самоускоряющихся реакций окисления, болезнь приобретает тяжелое и даже катастрофическое течение. Без срочного и эффективного вмешательства извне исход болезни может оказаться печальным.

Если ввести в организм, подвергшийся облучению, чистый неокисленный фенольный антиоксидант, то общий ресурс антиоксидантов в организме, казалось бы, возрастает и противолучевой эффект должен иметь место. Так действуют жирорастворимые антиоксиданты (убихиноны, токоферолы), свойственные как животным, так и растениям. Что касается галлатов, то реально этого не происходит. Почему? С одной стороны, очевидно, неокисленный растительный фенол (в данном случае галловая кислота) в восстановительных условиях организма сравнительно мало химически активен. Та часть патологических радикалов, которую он успевает нейтрализовать в облученном организме, видимо, недостаточна для того, чтобы оказать реальное влияние на исход лучевого поражения.

Иное дело, когда облученному животному вводят частично окисленный препарат, т. е., по существу, всю систему фенол—семихинон—хинон. Если количество хинонов не слишком велико и токсического эффекта не дает, противолучевой эффект такого препарата оказывается, как мы видели, значительным. Очевидно, нейтрализуют патологические окислительные радикалы не только нейтральные молекулы фенола, но и семихинонные радикалы. В этом последнем случае вместо двух радикалов, взаимно нейтрализующих друг друга, возникает нейтральная молекула — продукт сшивки радикала с фенолом

$$R^{\cdot} + O^{\cdot}\text{—}C_6H_2(OH)_2\text{—}COONa \rightarrow R\text{—}O\text{—}C_6H_2(OH)_2\text{—}COONa.$$

Семихинонных радикалов несравненно меньше, чем исходных молекул восстановленного фенола. Но они химически более реактивны, легче и быстрее вступают в реакцию. По мере расходования эти радикалы возникают вновь — за счет реакции между фенолом и соответствующим хиноном. И так происходит до тех пор, пока присутствуют все элементы системы.

Вот в чем глубокий смысл функционирования и биоло-

гического действия растительных фенолов как системы, включающей также оба продукта обратимого окисления. Вот в чем необходимость присутствия в самых небольших количествах сравнительно высокотоксичного хинона: в обеспечении непрерывного воспроизводства семихинонных радикалов как самого активного компонента системы. Концентрация семихинонов ни в растворе, ни в жидкостях организма не может быть большой, не может превысить какого-то критического уровня, ибо начинают развиваться процессы взаимной нейтрализации радикалов, их димеризации с образованием менее активных полимерных продуктов.

Только в условиях функционирования всей системы фенол—семихинон—хинон удается обеспечить поддержание уровня среднего компонента системы и добиться существенного эффекта, в данном случае противолучевого. При сильном сдвиге уравнения реакции вправо присутствие значительного количества хинонов начинает сказываться отрицательно, увеличивая токсичность препарата. С другой стороны, хиноны аутокаталически ускоряют окисление исходного фенола, еще более усиливая токсическое повреждение клеток. Уменьшение дозы препарата даже вчетверо не дает, как мы видели, желаемого возврата радиозащитного эффекта.

Но если к раствору галлата натрия после 60-минутного окисления добавить аскорбиновую кислоту — активный восстановитель, источник атомов водорода, то удается вернуть (по крайней мере, частично) глубоко окисленному препарату утерянную, казалось бы безвозвратно, противолучевую активность. Окраска раствора после добавления восстановителя на какое-то время становится желтоватой, зеленая окраска, присущая хинонам, временно исчезает. Если же добавить его не к длительно окисленному препарату, а в период максимума его противолучевой эффективности, то под влиянием добавки эта активность бесследно исчезает. Значит, действительно радиозащитные свойства — это свойства не фенола и не хинона, а промежуточного нестойкого продукта, возникающего при их переходе друг в друга.

Известная лабильность противолучевого действия солей галловой кислоты, его зависимость от кислотности раствора, от присутствия ионов меди и других металлов — все это косвенно подтверждает связь эффекта с семихиноном, наиболее нестойким и химически активным из числа ранних продуктов окисления фенолов.

Такие чрезвычайно своеобразные особенности противолучевого действия солей и эфиров галловой кислоты выявились в основном еще в 1964—1965 гг. Ничего подобного не встречали радиобиологи, специалисты по противолучевой защите при работе с другими классами противолучевых средств. Да и в фармакологии не было, пожалуй, примеров биологического действия целой группы переходящих друг в друга продуктов, окислительно-восстановительной системы.

Но шло время; то, что казалось еще недавно удивительным и даже невозможным, постепенно становилось знакомым, привычным, накапливались все новые подтверждения роли продуктов обратимого окисления фенолов не только в противолучевом, но и в других проявлениях биологической активности этих соединений.

В 1974 г. группа исследователей из г. Магдебурга (Г. Болман, Г. Шютцель и др.) подтвердила наши данные о зависимости противолучевой активности галлатов от наличия в составе препарата обратимо окисленных продуктов. Только в их исследовании таким недостаточно очищенным препаратом был пропилгаллат.

Теперь уже и самые недоверчивые вынуждены были согласиться, что именно с начальными стадиями окисления связана противолучевая эффективность препаратов галловой кислоты.

Наиболее точным мерилом противолучевой эффективности того или иного химического соединения является ФУД (фактор уменьшения дозы). Этот показатель можно рассчитывать, если разделить дозу ионизирующей радиации, вызывающую гибель 50% животных в условиях защиты данным препаратом, на дозу, вызывающую гибель 50% контрольных, незащищенных животных. ФУД натрийгаллата, по нашим данным, оказался равен 1,15—1,16. Это немного. Другие радиозащитные препараты значительно более эффективны. Но соли галловой кислоты, да и другие растительные фенольные соединения (катехины, галаскорбин) имеют по крайней мере два важных преимущества перед аминотиолами и другими содержащими серу радиозащитными препаратами. Это, во-первых, малая токсичность фенольных соединений. Если аминотиолы и другие защитные препараты (протекторы) дают максимальную противолучевую защиту в дозах едва переносимых, близких к токсическим, то дозу галловой кислоты можно увеличить в 10 раз по сравнению с защитной, не опасаясь развития токсических явлений.

Второе преимущество фенольных радиопротекторов — это способность увеличивать выживаемость облученных животных при введении после облучения. Аминотиолы, введенные после облучения, как правило, лишь ухудшают состояние облученных животных, тогда как галлаты оказываются эффективными средствами раннего лечения.

Как и в случае с действием фенольных соединений на сердце, сосуды, гладкие мышцы, почки, увеличения противолучевой эффективности этих веществ можно достичь путем направленного синтеза новых препаратов на основе природных фенолов. В данном случае определенные перспективы имеет синтез препаратов более долгоживущих, более стабильных в семихинонной форме. Такие препараты, возможно, отыщутся среди «пространственно затрудненных» фенолов.

Противолучевой эффект химических соединений оценивают не только по увеличению выживаемости облученных животных, но и по другим показателям. К числу наиболее демонстративных относится защита нуклеиновых кислот и ферментных белков от лучевого поражения. В организме облученных животных, особенно в так называемых радиочувствительных органах — костном мозге, селезенке, кишечнике, содержание ДНК и РНК падает, отражая процессы гибели части клеток и угнетения синтеза белков. Признаками начинающегося выздоровления является сначала волнообразное повышение уровня РНК, а затем и постепенное повышение количества ДНК (по мере размножения клеток).

Восстановленный галлат натрия не оказал никакого влияния на закономерные кривые изменения количества ДНК и РНК в селезенке, кишечнике и печени облученных крыс. Препарат, окислявшийся длительно (60 мин и более), в аналогичных условиях опыта существенно задерживал начало восстановления содержания нуклеиновых кислот. Это можно рассматривать как еще один показатель токсического действия хинонов. Наконец, препарат, окислявшийся всего 5—15 мин, достоверно уменьшил глубину падения уровня ДНК и особенно РНК в кишечнике и печени. В селезенке начальное снижение ДНК и РНК не уменьшалось, но зато восстановление протекало значительно быстрее. Учитывая важнейшее значение нуклеиновых кислот в наследственном механизме клеток, в синтезе белков и других жизненных процессах, такой эффект галлата можно рассматривать как материальную основу, причину повышения выживаемости.

Тот же радиозащитный препарат уменьшает проницаемость сосудисто-тканевых барьеров внутренних органов морских свинок, повышенную под влиянием радиации; уменьшает вызванную облучением реакцию коры надпочечников, мозгового вещества надпочечников; усиливает биологическую активность нервного медиатора ацетилхолина. Все эти изменения вносят определенный вклад в суммарный противолучевой эффект фенольных соединений.

Продолжающееся всестороннее изучение природных фенольных соединений растительного происхождения наряду с синтезом на их основе новых эффективных препаратов подтверждает, что и в области лечения лучевых повреждений фенольные соединения еще не сказали своего последнего слова. Так, таннино-катехиновый комплекс чая, обладающий высокой вяжущей и адсорбирующей способностью, может препятствовать всасыванию из пищеварительного тракта в кровь радиоактивного стронция и тем уменьшать дозу в организме этого опасного изотопа. Ионол и другие фенолы находят применение и при лучевой терапии опухолей — для защиты и лечения лучевых осложнений. А некоторые фенолы, например *п*-нитроацетофенон, в тех же условиях используются для усиления лучевой деструкции опухоли в качестве радиосенсибилизатора.

ФЕНОЛЫ ПРИ ОПУХОЛЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Проблема рака, злокачественного перерождения клеток,— одна из сложнейших и актуальнейших проблем современной медицины. Существует множество различных точек зрения на природу рака, его причины и условия. Освещение этой проблемы хотя бы в общих чертах выходит за рамки этой книги. Но коль скоро фенольные соединения встречаются как среди веществ, способствующих развитию рака, так и среди лечебных противоопухолевых средств, коснемся этой проблемы лишь в той мере, в какой это необходимо для понимания действия фенолов.

Кардинальное отличие опухолевой клетки от нормальной клетки того же органа состоит в способности первой размножаться бесконтрольно, игнорируя команды организма. Любая клетка нашего тела в принципе способна к делению. Но осуществляется этот процесс только тогда, когда он необходим и полезен организму в целом. В костном мозге, слизистой оболочке желудка и кишечника размно-

жение клеток идет непрерывно – с целью замещения постоянно гибнущих клеток крови, слущивающихся элементов слизистой оболочки. Но в коже, печени и других органах клетки начинают бурно размножаться лишь в том случае, если нанести ранение, удалить часть печени и т. п. Масса клеток растет до тех пор, пока раневая полость не заполнится. После этого размножение клеток прекращается, дефект ткани закрывает с поверхности слой покровной ткани, и на этом процесс заканчивается.

Раковая клетка размножается, не реагируя на тормозящие сигналы. Такое ее поведение обусловлено изменениями наследственного механизма, приобретенными под воздействием физических (ионизирующая радиация, ультрафиолетовое излучение), химических, биологических (вирусы) канцерогенных агентов. Иными словами, нормальная клетка трансформируется в раковую под влиянием особой раковой мутации, вызываемой одним из этих агентов. Трансформированная клетка приобретает способность к бесконтрольному размножению под влиянием продолжающегося воздействия канцерогена, либо дополнительный стимул исходит от другого агента, не обладающего трансформирующей способностью, но «подталкивающего» перерожденную клетку к размножению. Представление о двухэтапности процесса возникновения опухоли (канцерогенеза) ныне является общепризнанным.

Фенольные биоантиоксиданты участвуют в нормальной регуляции процесса клеточного размножения. В растениях функцию регуляторов роста (как стимуляторов, так и ингибиторов) выполняют циклические соединения преимущественно фенольной природы. В организме млекопитающих таким регулятором является адреналин, повышающий работоспособность клеток, но препятствующий их делению. Существуют еще тканеспецифические ингибиторы пролиферации — кейлоны, вещества полипептидной (белковоподобной) природы. Кроме того, как показали исследования советских ученых Е. Б. Бурлаковой, Б. Н. Тарусова, А. И. Журавлева, существует еще механизм неспецифической регуляции частоты клеточных делений в тканях, в котором фенольные антиоксиданты выступают в роли важнейшего регулятора. Согласно этому представлению, в тканях постоянно существует определенный уровень свободнорадикальных процессов. Свободные радикалы угнетают клеточное деление. Биоантиоксиданты, тормозя развитие свободнорадикальных реакций, стимулируют тем самым пролиферацию.

Этот механизм имеет определенное отношение и непосредственно к злокачественному росту. После исследований Н. М. Эмануэля стало ясно, что свободнорадикальные реакции играют определенную роль в канцерогенезе. Опухоли, накапливающие в своей ткани значительное количество антиоксидантов, тем самым оберегаются от тормозящего действия радикалов и облегчают собственное размножение.

Введение фенольных препаратов извне оказывает двоякое влияние на рост опухоли. Если экзогенные антиоксиданты суммируют свое действие с собственными антиокислителями тканей (токоферолами, убихинонами), имеет место стимуляция роста опухоли. Чаще введенные извне препараты угнетают синтез собственных антиоксидантов и вызывают общее снижение антиокислительной активности. В этом случае имеет место торможение роста опухоли. Этот механизм заключается в воздействии фенольных соединений на регуляцию клеточных делений. Но фенольные соединения имеют и более прямое отношение к процессу возникновения опухолей.

Наиболее распространенная и хорошо изученная группа химических канцерогенов — некоторые ароматические полициклические углеводороды. Эти вещества способны проникать внутрь клеток, достигать клеточного ядра и непосредственно реагировать с ДНК, вызывая в ней изменения наследственного кода — мутации. Однако все эти соединения приобретают собственно канцерогенную активность лишь после определенных окислительных преобразований в организме — после так называемой метаболической активации. Осуществляют эту активацию многоцелевые оксидазы микросом.

В цитоплазме каждой живой клетки, в небольших пузырьках-вздутиях системы канальцев, в так называемых микросомах, расположена сложная ферментная система. Ее назначение — обезвреживать всевозможные чужеродные и вредные химические вещества, попадающие в организм млекопитающих из загрязненной среды. Обезвреживание осуществляется путем окисления токсических веществ самой разнообразной химической структуры. Эта «всеядность» микросомальных ферментов отличает их от подавляющего большинства других ферментных систем, более или менее специализированных для выполнения определенной биохимической реакции на определенной группе веществ. Поэтому микросомальный комплекс ферментов получил название системы многоцелевых оксидаз.

Комплекс микросомальных оксидаз функционирует как единая система, осуществляющая окислительное обезвреживание большого количества чужеродных и токсичных органических соединений. Вызываемые им химические превращения могут быть разделены на несколько типов: гидроксилирование, деметилирование, дезаминирование и т. п. Обычно наличие и активность ферментов определяют по строению и количеству изменяемых в ходе катализа веществ. Но микросомальные оксидазы не обычная группа ферментов. Поэтому применительно к ним лишь условно можно говорить об активности арилгидроксилазы, деметилазы, дезаминазы, азоредуктазы и т. п. При употреблении этих терминов предполагается не наличие в составе микросомальных оксидаз таких именно индивидуальных ферментов, а способность всего комплекса осуществлять соответствующие типы окислительных превращений.

Гидроксилирование — основной тип обезвреживания полициклических ароматических углеводородов, значительная часть которых — это канцерогенные углеводороды. Гидроксилированные аналоги — фенольные производные канцерогенных углеводородов — практически лишены канцерогенной активности и во много раз менее токсичны. Это дает основание утверждать, что гидроксилирование — это, в сущности, процесс детоксикации ароматических соединений. Одна из причин исчезновения канцерогенной активности полициклических углеводородов при их гидроксилировании состоит, видимо, в том, что введение в молекулу канцерогена фенольных гидроксилов, расположенных под прямым углом к плоскости ароматического ядра, затрудняет проникновение вещества между витками спирали ДНК (интеркалирование) и взаимодействие с азотистыми основаниями.

Но если функция микросомальных монооксигеназ сводится к окислительному обезвреживанию ароматических углеводородов, то, казалось бы, гидроксилирование всегда должно приводить к ослаблению и даже ликвидации их канцерогенной активности. В действительности дело обстоит гораздо сложнее. В процессе окисления канцерогенных углеводородов наряду с обезвреживанием может происходить и их метаболическая активация, т. е. превращение в наиболее сильнодействующие и опасные конечные канцерогены. Более того, некоторые полициклические углеводороды превращаются в реально действующие канцерогены, лишь пройдя метаболическую активацию в микросо-

мах клеток человека или животных. Таков еще один парадокс изобретательной природы, характеризующий диалектику жизненных процессов: тот самый универсальный механизм, который обеспечивает, как правило, обезвреживание ароматических углеводородов в числе других ядовитых веществ, иногда превращает некоторые из них в особо опасные канцерогены — причину злокачественного перерождения клеток.

Терпеливый читатель, одолевший предыдущие несколько страниц раздела «Фенолы при опухолевой болезни», законно может спросить: а где же фенолы? Какова их роль в этих сложных и не вполне еще выясненных процессах?

Во-первых, фенольные соединения возникают как результат гидроксилирования полициклических (в том числе канцерогенных) углеводородов и как таковые представляют собой обезвреженные продукты обмена, те самые, которые надо рассматривать как неактивные метаболиты. Но роль фенолов не ограничивается этим эффектом.

Во-вторых, среди фенольных соединений есть вещества — индукторы гидроксилазы, повышающие ее активность (например, 5,6-бензофлавон), равно как и ингибиторы микросомальной системы оксидаз (7,8-бензофлавон). Но поскольку эта ферментная система осуществляет и обезвреживание и активирование канцерогенов, влияние ее активации или торможения на канцерогенез неоднозначно. В разных условиях (разные животные, ткани, канцерогены и т. п.) эффект одного и того же активатора или ингибитора оказывается различным. Одним словом, управлять работой этой мощнейшей природной системы защиты мы еще не умеем. В частности, не умеем предотвращать активацию канцерогенов.

В-третьих, образование фенольных гидроксилов не всегда означает исчезновение токсичности и канцерогенности. 3-Оксиантраниловая кислота, образующаяся при окислении триптофана, выделяясь с мочой, вызывает рак мочевого пузыря. Витамин С ослабляет канцерогенное действие этого вещества. Окисление растительного вещества сафрола в 1-оксисафрол увеличивает его канцерогенность, β-нафтиламин и N-окси-1-нафтиламин вызывают опухоли мочевого пузыря и печени; гидроксилирование увеличивает их канцерогенность.

Сильнейший гепатоканцероген (от латинского hepatis — печень) афлатоксин представляет собой дифуранокумарин. Синтезируют это вещество некоторые плесне-

вые грибы (Aspergyllus flavus, Aspergyllus parasiticus и др.), особенно охотно размножающиеся на пищевых продуктах, главным образом на арахисе. Гидроксилирование афлатоксинов также в ряде случаев происходит в организме (под влиянием его собственных микросомальных оксидаз) с увеличением их токсичности и канцерогенности.

I. Афлатоксин B_1 → [II. 2,3-Эпоксиафлатоксин B_1] →

→ III. 2,3-Диоксиафлатоксин B_1

IV. Афлатоксин M_1

Афлатоксины, в особенности наиболее сильнодействующий из них B_1, непосредственно связываются с ДНК, тормозят РНК-полимеразную активность, ингибируют митохондриальное дыхание, вызывают разрушение аппарата синтеза белков — рибосом — и угнетают синтез белка. Афлатоксины закономерно накапливаются в печени и там вызывают наиболее серьезные изменения. Достаточно всего 1,5 мг этого вещества, чтобы вызвать у крыс рак печени. При подкожном введении препарата опухоль возникает в месте введения.

Открытие сильного гепатоканцерогенного действия афлатоксинов привлекло пристальное внимание к плесеням и к загрязнению пищевых продуктов их метаболитами. Оказалось, что канцерогенной активностью обладают и другие фенольные микотоксины (от латинского mycosis — болезнь, вызванная грибами), например лютеоскирин. С другой стороны, обнаружилась связь между употреблением в пищу загрязненного афлатоксинами арахиса и заболеваемостью первичным раком печени. Там, где арахис является одним из основных продуктов питания (тропическая Африка, Индонезия, Таиланд, Сингапур), рак печени встреча-

ется гораздо чаще. Микотоксины очень устойчивы во внешней среде и вместе с отходами пищевых предприятий, бытовыми отбросами могут попадать в организм свиней, домашней птицы, а с их мясом — в организм человека. Это требует контроля за содержанием афлатоксина в мясе свиней и птицы при их содержании на загрязненном плесенями пищевом рационе.

Экспериментальные исследования выявили, что канцерогенность фенольных соединений возрастает с увеличением числа метокси-групп — $O—CH_3$ в их составе. Установлено также, что введение в организм, минуя пищеварительный тракт (подкожно, внутрибрюшинно), медицинского таннина или дубильных комплексов различных растений вызывает тяжелые токсические повреждения печени вплоть до ее острой желтой атрофии, а в дальнейшем — развитие рака печени. Все эти канцерогенные вещества также, по-видимому, проходят в организме метаболическую активацию с образованием более активных промежуточных и конечных канцерогенов в результате окислительных превращений. Причем канцерогенный эффект этих соединений проявляется либо в тех органах, где они подвергаются наиболее активному воздействию микросомальных оксидаз (печень), либо в органах выделения (мочевой пузырь, почки, кишечник).

Если введение в молекулу канцерогена фенольных гидроксильных групп означает, как правило, ослабление его токсичности и канцерогенности, то в случае метаболической активации и усиления канцерогенности имеет место, по существу, близкий в химическом смысле процесс. При этом также происходит гидроксилирование, но гидроксилы появляются у атомов углерода кольца после разрыва двойной связи между последними. В отличие от фенолов такие соединения носят название дигидродиолов. Это промежуточные канцерогены, могущие окисляться до неактивных метаболитов или превратиться в конечный канцероген. Химическая структура конечных канцерогенов интенсивно изучается. Но это соединения нестойкие, легко взаимодействующие с другими веществами, что затрудняет их изучение. Полной ясности в вопросе структуры конечных канцерогенов нет. Предполагается, что конечные канцерогены — это соединения, содержащие атомную группировку с недостатком электрона, поэтому они очень охотно реагируют с веществами, несущими отрицательный заряд, в том числе и биополимерами (ДНК, РНК, белками). Возможно, конечным канцерогеном является диоловый

эпоксид, образующий с молекулой канцерогена особую конфигурацию — «область залива» — и имеющий вид

```
 \C
 / \
     O.
 \C/
 /
```

Канцерогены «встраиваются» в структуру ДНК или вызывают разрывы ее нитей, приводя тем самым к изменениям ее кодирующих свойств. Частично эти дефекты структуры ДНК устраняются восстановительными системами клетки. Конечный эффект — возникновение опухоли — зависит, таким образом, от очень многих взаимосвязанных факторов, неодинаково изученных и недостаточно управляемых, что весьма затрудняет задачу управления этим процессом.

Множественность этапов канцерогенеза делает возможным вмешательство в него разными путями и с различными результатами. В частности, угнетение функции восстановительных систем клетки несомненно делает работу канцерогенов более эффективной. Поэтому вещества, не обладающие собственной канцерогенной активностью, могут усиливать действие других канцерогенов, выступая в роли «ассистентов», «помощников». Такое действие носит название коканцерогенного. Коканцерогенный эффект достигается и в том случае, если вещество-«ассистент» облегчает проникновение канцерогена в ткани, способствует его превращению в конечный канцероген и связыванию с ДНК либо «подталкивает» уже трансформированную канцерогеном клетку к размножению.

И тут открывается широкое поле деятельности для других, не канцерогенных соединений, в том числе и для фенольных. Одна из наиболее удобных и наглядных моделей изучения коканцерогенного действия самых разнообразных веществ, в том числе и фенолов,— это модель получения кожных раков. На неповрежденную кожу мышей или крыс, предварительно лишенную шерсти, однократно наносят один из канцерогенов (бенз(а)пирен, метилхолантрен или другое классическое соединение) в дозе, недостаточной для вызывания рака, но обусловливающей трансформацию части клеток кожи. Опухоли у таких животных практически не возникают. Но если спустя некоторое время на тот же участок кожи воздействовать (одно- или многократно) другими веществами, то под влия-

нием некоторых из них опухоли развиваются. Сами эти вещества не обладают собственным канцерогенным действием, но в сочетании с истинным канцерогеном усиливают и проявляют его эффект. Такие вещества относят к коканцерогенам.

Эксперименты показали, что многие простые и конденсированные фенолы обладают более или менее выраженным коканцерогенным действием. Мощным коканцерогенным действием обладают фенольные фракции табачного дыма. Если учесть, что в составе этого дыма содержатся и классические канцерогены типа бенз(а)пирена, легко представить себе, что такое сочетание способствует развитию рака легких, дыхательных путей, ротовой полости и пищевода, а также мочевого пузыря (с мочой удаляются метаболиты канцерогенов и коканцерогенов, прошедшие активацию в организме). Фенольные коканцерогены, как и канцерогены табачного дыма, активируют гидроксилазы в легочной ткани и лимфоцитах крови, что, вероятно, способствует в этом случае проявлению суммарного канцерогенного эффекта.

Учитывая, что курение приобрело поистине глобальные масштабы, не приходится удивляться, что эта вредная привычка превратилась в глобально действующую причину рака у человека. Разумеется, было бы неоправданным преувеличением утверждать, что каждый курильщик или даже большинство обречены на заболевание раком легкого. Неверным было бы и противоположное утверждение — известно, что этой болезнью страдают и некурящие. Однако статистика — объективный и беспристрастный судья,— мировая статистика, основанная на анализе десятков миллионов случаев длительного курения, безоговорочно утверждает: лица, страдающие этой вредной привычкой 10 лет и более и выкуривающие в сутки 20 сигарет или папирос, заболевают раком легкого в 15—19 раз чаще, чем лица некурящие.

На модели кожного химического канцерогенеза доказано коканцерогенное действие сланцевых фенолов, катехола, 1,8-диокси-9-антрона, антралина. Не обладают таким действием фенол, резорцин, пирогаллол, бензофлавон, *п*-аминобензойная кислота. Впрочем, использование 10%-ного фенола, вызывающего раздражение кожи, усиливает канцерогенный эффект диметилбензантрацена.

Специальные исследования показали, что введение в молекулу фенола дополнительных гидроксильных групп уменьшает его активность, токсичность и устраняет про-

моторную (коканцерогенную) активность. Введение карбонильных, карбоксильных и нитрогрупп также ликвидирует промоторный эффект. Появление же в составе молекул фенолов галогенов, метильных и метоксильных групп и более длинных алкилов действует противоположно, усиливая коканцерогенную активность. В качестве промоторов канцерогенеза могут выступать крезолы, 1,4-нафтохинон и его производные, нафталин, три- и тетраоксиантрацены.

Продукты превращения в организме аминокислоты триптофана (та же 3-оксиантраниловая кислота), цикламаты и сахарин могут активировать злокачественное перерождение клеток слизистой оболочки мочевого пузыря после кратковременного действия других, классических канцерогенов.

Одним из механизмов коканцерогенеза может быть угнетение восстановления ДНК. Повреждения ее структуры, причиняемые канцерогенами, устраняются внутриклеточными системами репарации. Наиболее универсальная из них — система эксцизионной репарации, вырезающая участок нити, поврежденный канцерогеном. Брешь затем застраивается новыми нуклеотидами, и происходит внеплановый, репаративный синтез ДНК. Интенсивность этого процесса можно контролировать по включению в нее меченых нуклеотидов.

Пользуясь этой экспериментальной моделью, ученые установили, что фенольные фракции сигаретного дыма, антралин и некоторые другие вещества угнетают репаративный синтез ДНК. В эксперименте на микроорганизмах и даже мышах показано, что кофеин тормозит эксцизионную репарацию и увеличивает частоту мутаций. Однако утверждать на этом основании, что употребление кофе опасно для здоровья, все же не приходится (правда, здесь мы не касаемся вопроса действия кофе на сердце и сосуды, на развитие атеросклероза, эндартериита, подагры и т. п.). Применительно к человеку доза кофеина, опасная в смысле увеличения частоты опухолей, по-видимому, столь велика, что для ее достижения нужно употреблять ежедневно свыше 10 чашек кофе. Впрочем, и в этом вопросе ученые еще не сказали своего последнего слова.

Синтетические производные оксикумарина, антибиотик кумермицин, некоторые обладающие эстрогенной активностью производные изофлавонов запатентованы в качестве средств, стимулирующих рост и увеличение веса домашнего скота и птицы, откармливаемых на мясо. Добавление

этих препаратов в количестве 1—50 г на тонну корма существенно увеличивает эффективность его использования. Однако в последние годы появились опасения, что эти вещества, широко употребляемые в некоторых западных странах, опасны в смысле увеличения частоты опухолей среди людей, употребляющих в пищу мясо с остатками этих веществ.

Роль фенольных соединений в качестве противоопухолевых средств существенно больше и практически важнее, чем их участие в канцерогенезе. Первый механизм противоопухолевого действия фенолов непосредственно связан с их антиоксидантным действием. Длительное потребление животными с пищей бутилокситолуола, бутилоксианизола, α-токоферола, витамина А и синтетических ретиноидов, соединений селена, бромтрифенилэтилена, растительных индолов и других антиоксидантов существенно ослабляет канцерогенное действие бенз(а)пирена, других ароматических углеводородов, а также нитрозоаминов, фторсодержащих канцерогенов. Предполагаемый механизм противоопухолевого эффекта — непосредственное взаимодействие с промежуточными и конечными канцерогенами, после которого они полностью или частично теряют способность алкилировать ДНК и вызывать злокачественную трансформацию клеток.

Это направление противоопухолевого применения фенольных антиоксидантов, направление профилактическое, весьма перспективно и в настоящее время усиленно изучается. Есть указания на целесообразность применения антиоксидантов для профилактики некоторых форм рака у человека. Так, установлено, что увеличение жирности пищи и уменьшение в ее составе балластных веществ (клетчатки, дубильных веществ) изменяют характер кишечной микрофлоры, а это ведет к усиленной продукции желчи и к окислительному превращению желчных кислот в канцерогенные вещества, приводящие к повышению заболеваемости раком толстой кишки. В этих условиях рекомендация известного химика Л. Полинга употреблять в больших количествах аскорбиновую кислоту имеет под собой серьезные основания. Применение с той же целью фенольных антиоксидантов может оказаться еще более эффективным.

В 1956—1957 гг. Н. М. Эмануэль, отметив внешнее сходство кинетики опухолевого роста и свободнорадикальных вырожденно-разветвленных реакций, предположил, что свободные радикалы играют существенную роль в ме-

ханизме развития рака, и предложил использовать в качестве средств лечения малотоксичные антиоксиданты, обладающие также антирадикальной активностью,— бутилоксианизол, ионол и пропилгаллат, а затем и производные 3-оксипиридина. Последующие работы этого автора и его школы подтвердили, что противоопухолевый эффект антиоксидантов вполне реален при экспериментальных лейкозах, асцитных и некоторых солидных (плотных) формах опухолей, что пропилгаллат, ионол подавляют активность ферментных систем клеточного дыхания и гликолиза, скорость клеточных делений, синтез РНК и белков в опухолях.

В дальнейшем было установлено, что в механизме противоопухолевого действия играют важную роль радикальные формы антиоксидантов — семихинонные радикалы пропилгаллата и ионола.

То, что было предположением 20 лет назад, а именно гипотеза о роли свободных радикалов в канцерогенезе, в настоящее время приобретает черты определенности. Становится ясно, что наиболее активные канцерогенные продукты (так называемые конечные канцерогены), скорее всего, имеют форму радикала или во всяком случае содержат в составе своих молекул столь же высокореактивную группировку атомов. Весьма вероятно, что порождаемые этими электрофильными канцерогенами биохимические реакции сохраняют свой свободнорадикальный характер не только в начальных стадиях трансформации, но и на более поздних этапах канцерогенеза и опухолевого роста. Поэтому применение антиоксидантов может быть эффективным не только в профилактике, но и в лечении рака. Длительное применение ионола дает хорошие клинические результаты при лечении рака мочевого пузыря.

Из числа простых фенолов противоопухолевая активность выявлена у родоначальников основных классов фенолов, склонных к окислению с образованием семихинонов и хинонов. Это пирокатехин, продукты его окисления взаимодействуют с пиримидиновыми основаниями ДНК опухолевых клеток, вызывая алкилирование ДНК и гибель клеток. Это гидрохинон, блокирующий продвижение клеток опухоли по клеточному циклу на стадии G_1. Это пирогаллол и производные галловой кислоты.

Более значительной противоопухолевой активностью обладают хиноны, особенно активно вступающие в реакцию с нуклеиновыми кислотами и белками опухолевых клеток и тормозящие рост опухолей. Ряд метокси- и ацетоксипроизводных бензохинона воздействует на клетки

опухолей в стадии синтеза ДНК и останавливает их продвижение по циклу в стадии G_2. Противоопухолевой активностью обладают некоторые природные хиноны, выделенные из мицелия грибов. Успешно применяется для лечения опухолей человека карбазилхинон — сложное синтетическое производное 1,4-бензохинона. Препарат эффективен при лечении злокачественных заболеваний кроветворных органов, а также некоторых форм рака легкого. Препарат выводится с мочой и калом, побочные явления в виде снижения количества лейкоцитов и тромбоцитов крови, тошноты и рвоты выражены слабо.

Выраженной противоопухолевой активностью обладают также нафтохиноны, в том числе растительной природы производные 1,4-нафтохинона: юглон, лаусон, лапахол, плюмбагин. Наряду с алкилированием ДНК опухолевых клеток хиноны дают противоопухолевый эффект, воздействуя на ферменты синтеза нуклеиновых кислот — на ДНК- и РНК-полимеразы. Многие антрахиноновые пигменты грибов (бикаверин, ругулозин, лютеоскирин, исландицин) ингибируют синтез ДНК и размножение клеток лейкоза и саркомы в эксперименте.

Значительна противоопухолевая активность кумаринов и фурокумаринов. 6-Метилкумарин и некоторые другие кумарины действуют непосредственно на генетический аппарат клеток опухоли, вызывая поломки хромосом. Кумарины угнетают также активность микросомальных оксидаз, угнетают прививаемость и метастазирующую способность клеток опухоли.

Особо следует упомянуть тормозящее действие на рост опухоли производных дикумарина и 4-оксикумарина, обладающих антикоагулянтным действием. Как выяснилось в процессе специальных исследований, опухолевые клетки довольно рано начинают «плавать» в крови онкологических больных, причем высокая свертываемость крови способствует оседанию и размножению таких одиночных клеток, в результате чего возникают вторичные опухоли (метастазы). При высокой свертываемости крови осевшая где-то в капилляре клетка опухоли быстро покрывается слоем выпавшего из крови фибрина, который защищает ее от нападения лимфоцитов — клеток, стоящих на страже и уничтожающих все, что несет чужеродную генетическую информацию. Отгородившись от лимфоцитов фибринозным барьером, а затем и тромбом, опухолевая клетка получает возможность беспрепятственно делиться, образуя зачаток вторичной опухоли.

Фенольные антикоагулянты лишают опухолевые клетки такой защиты и тем самым облегчают атаку лимфоцитов. Поэтому варфарин и другие антикоагулянты все чаще включают в комплекс лечебных средств при различных формах рака. Если оперативное вмешательство, лучевое лечение или применение активных химиопрепаратов имеет целью убрать или разрушить опухоль, то антикоагулянты препятствуют уцелевшим клеткам «укорениться» на новом месте и дать начало метастазам. Включение антикоагулянтов в современные схемы лечения рака улучшает его отдаленные результаты и повышает эффективность лечения. Наилучшие результаты получены при опухолях молочной железы и некоторых других формах рака.

Предполагается также, что эффективность варфарина при лечении рака обусловлена не только антикоагулянтным эффектом, но и непосредственным действием на опухоль: угнетением клеточных делений в ней и улучшением ее кровоснабжения, доставки кислорода. Хорошо оксигенированные клетки опухоли более чувствительны к лучевому лечению и химиотерапии. Далее, варфарин усиливает противоопухолевое действие 5-фторурацила и других химиопрепаратов, замедляя их инактивацию и выведение, а также синхронизируя клетки опухоли на стадиях S и G_1 клеточного цикла, когда они особенно чувствительны к 5-фторурацилу. Таким образом, антикоагулянты усиливают лечебный эффект и по отношению к первичной опухоли.

Противоопухолевая эффективность фурокумаринов имеет в основе другой механизм. Обладая фотосенсибилизирующей активностью, фурокумарины используют поглощенную энергию УФ-излучения (с длиной волны порядка 365 нм) для образования ковалентных моноаддуктов с пиримидиновыми основаниями ДНК и диаддуктов — поперечных сшивок между нитями ДНК. Если этот процесс имеет место в клетках опухоли, в них резко тормозится синтез ДНК, РНК и белков и клеточное деление, затрудняется прививаемость клеток опухоли в эксперименте с пересадкой опухолевой суспензии. Наибольший эффект получен при лечении кожных раков и лейкозов.

Кумарины и фурокумарины, несомненно, перспективные классы противоопухолевых соединений. Поиск новых крепаратов и синтез на основе уже известных соединений могут дать весьма эффективные противоопухолевые препараты.

Слабой противоопухолевой активностью обладают не-

которые флавоноиды: мирицитрин, кверцитрин, морин, рутин, апиин. Подробные исследования противоопухолевой активности лейкоантоцианидинов и катехинов выполнили в Алма-Ате О. К. Кабиев и С. М. Верменичев. В их исследованиях наиболее выраженную активность проявили лейкодельфинидин, лейкоэфдин. Противоопухолевой активностью обладают также хромоны, тетра- и пентаоксифлавоны.

С увеличением молекулярного веса фенольных соединений и количества активных групп возрастает их способность связываться и взаимодействовать с биополимерами; соответственно возрастает и противоопухолевая активность фенолов. Это хорошо прослеживается на фенольных моно-, ди- и тримерах, выделенных из растений одного вида и генетически связанных между собой.

Противоопухолевой активностью обладают также некоторые лигнаны и лигнины, например из листьев бамбука, дубильные вещества ряда растений, танниновая кислота. Щелочный гидролиз, окисление и деметоксилирование снижают действие лигнинов. Противоопухолевая эффективность березового гриба чаги, издавна применяемого в народной медицине, связана с присутствием темноокрашенного пигментного комплекса полифенольной природы. В его состав входят вещества, близкие к флавонам и антоцианам и имеющие хиноидную структуру.

Довольно давно установлено выраженное противоопухолевое действие подофиллина — препарата из корневищ мандрагоры, имеющего сложную полифенольную структуру, близкую к лигнанам. Полученный из него подофиллотоксин останавливает клеточное деление в метафазе и вызывает в ткани опухоли образование хромосомных аберраций, некрозов и кровоизлияний. На базе подофиллотоксина получены два полусинтетических препарата, допущенных к применению в онкологической клинике как самостоятельно, так и в составе различных схем полихимиотерапии — при опухолях мозга, раке мочевого пузыря, некоторых формах лейкозов и лимфом, при мелкоклеточном раке легкого, ретикулосаркоме, раке молочной железы.

Значительную противоопухолевую активность проявили также госсипол из семян хлопчатника, фенольные действующие начала наркотика марихуаны Δ-9-тетрагидроканнабинол и его аналоги. Каннабиноиды, кроме того, обладают и противорвотным действием, которое также находит свое применение в комплексном лечении онкологических больных. Препарат антозим из сока красной свек-

лы ускоряет выздоровление онкологических больных после хирургического и лучевого лечения.

Несомненную перспективу клинического применения в лечении предраковых заболеваний и рака кожи и слизистых оболочек имеет также витамин А и в особенности его синтетические производные — ретиноиды. Витамин А необходим для нормального функционирования покровных тканей. Он обеспечивает их барьерную функцию, нормальный ритм клеточного деления и созревания. Недостаток этого витамина вызывает сухость слизистых, нарушения процесса ороговения кожи, способствует развитию кератитов и дерматитов. Лечение этих заболеваний препаратами витамина А эффективно, но из-за развития явлений гипервитаминоза нелегко и даже невозможно создать требуемую концентрацию витамина в тканях. Некоторые синтетические ретиноиды, лишенные побочного действия и более равномерно распределяющиеся в организме, успешно применяются в комплексном лечении предраковых заболеваний и рака кожи и внутренних органов. Ретиноиды повышают общую сопротивляемость организма и угнетают активность микросомальных оксидаз.

Имеющий сложную фенольную природу (три фенольных кольца с заместителями и четырехуглеродную цепь) синтетический препарат тамоксифен обладает малой токсичностью и выраженной антиэстрогенной активностью. Взаимодействуя с тканевыми рецепторами эстрогенов в тканях молочной железы, матки и других органов-мишеней, тамоксифен вытесняет из связи с ними собственные половые гормоны и прекращает (ослабляет) эстрогенную стимуляцию роста гормонозависимых опухолей. Препарат эффективен при лечении распространенного рака молочной железы у женщин после прекращения периодической деятельности яичников, при наличии в ткани опухоли рецепторов эстрогенов. Тамоксифен дает при длительном лечении полные и частичные ремиссии (исчезновение или уменьшение опухоли) у 30—40% больных; применяется самостоятельно и в комбинации с химиотерапией.

Особую важную группу противоопухолевых фенольных соединений образуют противораковые антибиотики. Как и многие другие биологически активные фенолы, они вырабатываются грибами (главным образом, лучистыми грибами — актиномицетами), а также бактериями и простейшими.

Важнейшую группу противораковых антибиотиков составляют производные антрахинона — так называемые ан-

трациклиновые антибиотики: адриамицин, дауномицин, рубомицин, митомицин С, карминомицин. Эти вещества взаимодействуют с ДНК, проникая между витками спирали и образуя стабильные комплексы. Они замедляют прохождение клеток по циклу, препятствуют синтезу ДНК и обусловливают гибель клеток в S-фазе. Поскольку все это происходит в большей степени в опухолевой ткани, чем в окружающих нормальных тканях, эти вещества и применяются как противоопухолевые препараты. Высокая эффективность адриамицина объясняется тем, что он образует с ДНК более прочный и стабильный комплекс. Наличие в составе молекулы этих соединений хинонной группировки атомов объясняет механизм их взаимодействия с ДНК. В восстановительных условиях организма антрациклиновые антибиотики частично образуют семихинонные радикалы, непосредственно реагирующие с азотистыми основаниями ДНК, с образованием более или менее прочных комплексов.

Адриамицин и другие антрациклиновые антибиотики особенно эффективны при лечении острых и хронических лейкозов, при опухолях детского возраста, а также при раке молочной железы, мочевого пузыря и других формах. Особенно эффективны эти препараты в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и в тех случаях, когда опухоль оказалась устойчивой к действию других препаратов. Из числа побочных эффектов и осложнений серьезную опасность представляет токсическое поражение мышцы сердца, что заставляет ограничивать дозировку препаратов. Можно упомянуть также выпадение волос, угнетение кроветворения, тошноты и рвоты.

К числу фенольных антибиотиков принадлежит и микофеноловая кислота, продуцируемая плесневым грибом Penicillium stoloniferum. Применяется в виде натриевой соли. Отличается малой токсичностью, сравнительно быстро инактивируется путем образования парных соединений с глюкуроновой кислотой и выводится с мочой. Лечебный эффект невелик, поэтому микофеноловая кислота применяется обычно в составе схем полихимотерапии при лечении главным образом солидных опухолей.

Наряду с фенолами, обладающими выраженным противоопухолевым действием, существуют препараты, воздействующие лишь на отдельные проявления опухолевой болезни или в качестве средств воздействия на отдельные обменные реакции и вещества, необходимые для роста опухоли. Так, для опухолевых клеток характерен высокий уро-

вень аэробного гликолиза, в котором участвует повышенная активность фермента АТФазы. Блокирование активности этого фермента с помощью 2,4-динитрофенола, мирицетина, кверцетина, морина, физетина, рутина способно дать определенный противоопухолевый эффект. При остром лейкозе высока потребность опухолевых клеток в незаменимой аминокислоте — фенилаланине. Дезаминирование этой аминокислоты в крови введенным извне ферментом фенилаланинаммиаклиазой (с превращением в фенилпропионовую кислоту) создает дефицит фенилаланина в опухолевых клетках и ограничивает их размножение.

Лечение болевого синдрома у больных с распространенным раком нередко превращается в сложную самостоятельную задачу. Снятие болей на длительный период достигается блокадой нервных стволов путем введения в спинномозговой канал 5%-ного раствора фенола в глицерине либо назначением диоксифенилаланина в больших дозах.

Таким образом, противоопухолевая активность, в том числе и значительная, присуща большому числу фенольных соединений различных классов и групп. Подобно другим проявлениям биологической активности, она присуща главным образом фенольным соединениям, способным при обратимом окислении переходить в семихинонную и хинонную формы. Именно хиноны обладают наиболее выраженным противоопухолевым действием. Однако в связи с отсутствием значительной избирательности действия на опухолевую ткань и общим умеренным биологическим действием фенольные соединения в своем большинстве не нашли применения в качестве противоопухолевых средств. Те из них, которые обладают более высокой токсичностью и фармакологической активностью (хиноны, кумарины, фурокумарины, подофиллотоксин), более действенны и по отношению к опухолям.

Однако наличие даже высокой противоопухолевой активности само по себе еще не определяет препарата как лечебного средства. Чтобы стало возможным и целесообразным его использование в качестве противоопухолевого препарата в онкологической клинике, фенольное соединение должно еще более или менее избирательно накапливаться в ткани опухолей (по крайней мере, некоторых) и давать лечебный эффект в дозах, не вызывающих тяжелых осложнений и побочного действия, не должно сильно угнетать реактивность и сопротивляемость организма, сравнительно просто вводиться, быть растворимым в жидкостях организма и т. п.

В итоге достаточно строгого отбора этим требованиям удовлетворяют лишь несколько фенольных препаратов из огромного числа изученных. Это карбазилхинон, тамоксифен, ретиноиды, подофиллотоксин, микофеноловая кислота и в особенности антрациклиновые антибиотики. Эти препараты уже вошли в арсенал онкологии и успешно применяются. Но фенольные соединения растительного происхождения и синтезируемые на их основе более активные, лучше растворимые и менее токсичные препараты, еще не нашедшие выхода в клиническую практику, усиленно изучаются в лабораториях разных стран и в ближайшем будущем расширят возможности лечения этой тяжелой и опасной болезни.

НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ ФЕНОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВ

Мы рассмотрели в этой главе и частично в предыдущей основные области фармакологии и фармакотерапии болезней человека, в которых уже нашли, находят либо могут найти свое применение фенольные соединения главным образом растительного происхождения. Их много, этих областей, и нет необходимости перечислять их вновь. Механизмы биологического (физиологического, витаминного) и фармакодинамического (лечебно-профилактического) действия фенольных соединений частично уже затрагивались. Здесь мы коснемся лишь некоторых общих особенностей фенольных лекарственных средств, отличающих эти соединения от других классов и групп медикаментов.

Прежде всего фенольные соединения растительного происхождения в целом (за небольшим числом исключений) отличаются низкой токсичностью и даже полным ее отсутствием. Рука об руку с этой важнейшей особенностью фенолов идет и их умеренная, хотя и разнообразная, биологическая активность. Одна из перспектив использования фенолов в лечебном арсенале современной медицины заключается поэтому в использовании природного, главным образом растительного, материала, а также опыта народной медицины в качестве своего рода отправного пункта, базы для поиска и направленного синтеза новых, более сильнодействующих лекарственных средств. Химия и фармакология, фармация в наше время столь могущественны, что способны введением дополнительных групп атомов в молекулу природного фенола или химическим моделированием его структуры многократно усилить тот или иной эффект вещества — кардиотонический или спазмолитический,

капилляроукрепляющий или депрессорный, противолучевой или противоопухолевый.

Путь направленного синтеза на природной основе — надежный и проверенный путь, уже приведший к созданию и применению многих десятков высокоэффективных лечебных препаратов. Но нельзя не видеть, что, выигрывая в силе и направленности действия полусинтетических и синтетических аналогов природных фенолов, мы неизбежно теряем часть их бесспорных достоинств. Ибо усиление того или иного фармакологического эффекта почти неизбежно сопровождается двумя следствиями: увеличением токсичности и ослаблением других проявлений биологической активности. Поэтому областью применения сильнодействующих продуктов направленного синтеза является область лечения болезней, запущенных и даже угрожающих жизни. В таких случаях, естественно, не приходится считаться с возможными побочными эффектами. Для лечения таких болезненных состояний и нужны лекарства сильно и быстро действующие, максимально узко направленные на ликвидацию именно данного дефекта.

Но наряду с этой областью человеческой патологии существует еще несравненно более обширная группа предболезненных состояний, начальных форм заболеваний и даже вариантов так называемого «третьего состояния», промежуточного между здоровьем и болезнью. Эти состояния, безусловно, также нуждаются в коррекции с целью возврата к полной норме, к абсолютному здоровью. Но пути и средства такой коррекции принципиально отличны от таковых при развитой патологии. Здесь нет нужды в сильнодействующих средствах, более того, они противопоказаны, просто вредны. Здесь нет нужды стремиться к достижению возможно более быстрого эффекта. Цель вмешательства в этих случаях — постепенно, мягко, незаметно усилить желчеотделение или удаление шлаков из организма, улучшить кровообращение и повысить работоспособность, повысить сопротивляемость инфекциям и надежность тканевых барьеров, усилить работу сердца и поднять жизненный тонус.

Для такой коррекции нужны вещества малотоксичные (и, следовательно, пригодные к длительному введению в организм), действующие постепенно, медленно, но более широко, стимулирующие одновременно несколько жизненных функций. Для решения такой задачи идеально подходят именно растительные фенольные соединения и наряду с ними некоторые другие, близкие по строению и свойствам

действующие начала средств народной медицины — алкалоиды и сапонины, терпеноиды и стероиды.

Незаслуженно забытый опыт народной медицины, обогащенный точным знанием и экспериментальным анализом медицины современной, может и должен найти применение в нашей сегодняшней жизни для коррекции, предупреждения и лечения начальных форм многих заболеваний. Человечеству нужны не только титанической силы антибиотики и синтетические регуляторы поведения и настроения; крайне нужны безвредные и постепенно действующие стимуляторы жизненных функций. И фенольные соединения занимают достойное место в этих сферах современной фармакологии.

КАК ДЕЙСТВУЮТ ФЕНОЛЫ?

Подобно другим окислительно-восстановительным системам организма, фенольная система препятствует быстрой окислительной инактивации ряда биологически активных соединений, прежде всего аскорбиновой кислоты и адреналина. Продлевая и усиливая их биологическую активность, растительные фенольные соединения тем самым действуют на организм косвенно, через посредство этих веществ. В предыдущих главах этой книги уже упоминалась эта способность растительных фенолов. Но и собственное, прямое действие фенольных соединений на структуры и функции животного организма, как мы сейчас увидим, тоже в большой мере есть результат активности системы фенол — семихинон — хинон.

Наибольший интерес и биологическое значение имеют реакции фенолов (хинонов) с нуклеиновыми кислотами и белками — основными носителями жизненных свойств. Взаимодействие с азотистыми основаниями ДНК и РНК — молекулярная основа мутагенного, антимитотического, радиосенсибилизирующего и канцерогенного действия фенольных соединений. Причем именно хиноны обладают активной электрофильной (электрононедостаточной) конфигурацией атомов, обеспечивающей такое взаимодействие. С другой стороны, этот же молекулярный механизм лежит в основе противоопухолевого действия фенольных соединений (если они более или менее избирательно поражают ДНК клеток опухоли), радиозащитного эффекта (если семихинонные радикалы нейтрализуют активные продукты облучения ДНК). Не менее важное значение имеет взаи-

модействие фенолов с белками, в особенности ферментами. И в этом взаимодействии растительные фенолы выступают как целостная система с продуктами своего обратимого окисления. Изучено несколько конкретных механизмов влияния фенолов на активность ферментных белков.

К числу важнейших функциональных групп белков относятся тиоловые, SH-группы. Во многих случаях тиоловые группы входят непосредственно в состав активных центров ферментов, прямо определяя их специфическое каталитическое действие. Но даже и не входя в состав каталитического центра, тиоловые группы, образующие при окислении дисульфидные мостики — S — S —, скрепляют макроструктуру белковой частицы, придают ей оптимальную конфигурацию и тем самым опосредованно обеспечивают функционирование активного центра.

Тиоловые группы — одна из мишеней действия фенольных соединений (точнее, обратимо окисленных их форм) на белки. При их взаимодействии, очевидно, образуется соединение фенола с белком по месту тиоловой группы. Количество свободных тиоловых групп уменьшается. Если тиоловые группы входили в состав активного центра фермента, итогом такого взаимодействия является ингибирование соответствующей обменной реакции. Многочисленные исследования подтверждают, что под влиянием фенольных соединений, склонных к хинонообразованию, ингибируется активность таких ферментов, как АТФаза, лактатдегидрогеназа, альдолаза, связанная с наличием в их центрах тиоловых групп. Снижается активность и тех ферментов, в молекулах которых тиоловые группы расположены вне активного центра, но их связывание изменяет конформацию макромолекулы.

В тканях человека функционирует более двух десятков ферментных систем, содержащих тиоловые группы. Фенольные препараты, ингибируя их активность, оказывают тем самым влияние на разнообразные биологические процессы. Ингибирование это, как правило, носит обратимый и непродолжительный характер, что и является залогом низкой токсичности фенолов, их умеренной биологической активности. В определенных условиях сама непродолжительность взаимодействия фенольных соединений с тиоловыми группами белков имеет существенное положительное значение. В условиях лучевого поражения организма окислительные радикалы инактивируют, в частности, тиоловые группы белков. Фенольные соединения, присутствующие в тканях в момент облучения, образуя непрочные связи с

тиоловыми группами, защищают их от необратимой окислительной инактивации и тем самым сохраняют активность ряда ферментов.

Второй механизм действия фенольных соединений на белки связан с антирадикальной активностью фенолов. В процессе каталитической деятельности некоторых ферментов образуются промежуточные продукты радикальной природы — радикалы субстрата, кофермента или самого фермента. Так функционируют многие окислительно-восстановительные ферменты, ксантиноксидаза и другие системы, нуждающиеся в участии флавиновых коферментов (в ходе катализа образуются радикалы флавина). Реагируя со свободнорадикальными промежуточными продуктами, фенольные соединения непосредственно ингибируют каталитический процесс.

Наконец, третий механизм ингибирования обусловлен способностью фенолов образовывать комплексы с ионами металлов с переменной валентностью. Многие ферменты, в том числе большинство окислительно-восстановительных ферментов, включают ион металла (железа, меди, цинка, кобальта, марганца, магния, молибдена и т. п.) в состав своего активного центра, кофермента или просто нуждаются в его активирующем присутствии. Связывание как свободных ионов, так и включенных в структуру ферментных систем также имеет своим следствием более или менее продолжительное ингибирование активности этих ферментов.

Рассмотренные три механизма действия фенолов на ферменты характеризуют эти соединения как почти универсальные ингибиторы разнообразных ферментных систем.

Во всех этих проявлениях биологической активности фенольные соединения участвуют в виде целостной системы фенол—семихинон—хинон, в которой, как мы видим, важнейшая роль принадлежит наиболее нестойкому промежуточному звену — семихинонному радикалу. В условиях организма сорбция радикалов на мембранах, на макромолекулах белков может значительно увеличить продолжительность их существования. А присутствие обоих других членов системы — фенола и хинона — обеспечивает воспроизводство радикалов по мере их расходования. Сдвиг равновесия в сторону хинонов увеличивает токсичность системы и делает ингибиторный эффект менее обратимым. Семихинонные радикалы менее химически активны, чем другие свободные радикалы, но благодаря этому они суще-

ствуют более продолжительное время, что имеет первостепенное значение в механизме их биологического действия. Все сказанное позволило нам выдвинуть еще в 1974 г. общую гипотезу биологического действия фенольных соединений, которую позволительно назвать «семихинонной».

И антиокислительная активность, и действие на белки, ферменты, нуклеиновые кислоты, и такие биологические эффекты, как антибиотический, спазмолитический, мутагенный, антимитотический, противоопухолевый, противолучевой, присущи главным образом фенольным соединениям, склонным к хинонообразованию. Лишь комплексообразующая активность фенолов и ингибирование активности флавиновых ферментов реализуются, видимо, восстановленной их формой. И в механизмах опосредованного действия растительных фенольных соединений немалая роль принадлежит системе фенол—семихинон—хинон.

ПОСРЕДНИК — АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

Практически во всех растительных источниках фенольные соединения содержатся наряду с аскорбиновой кислотой. Более того, в тканях растений, растительных продуктах и в модельных растворах они взаимно защищают друг друга от окисления. Бесспорными синергистами витамины С и Р выступают и в капилляроукрепляющем эффекте.

Сходны и другие проявления биологической активности этих витаминов. С равным эффектом и даже вместе они могут использоваться с целью торможения самоокисления пищевых жиров, в качестве пищевых антиоксидантов и консервантов. Оба способны стабилизировать адреналин и некоторые другие медикаменты в растворах и в крови. Оба стимулируют процессы брожения. Наконец, оба ингибируют активность гиалуронидазы и тем самым защищают тканевые и сосудисто-тканевые барьеры от проникновения микроорганизмов, от развития геморрагического синдрома.

Значительно более спорными представляются выводы, которые делают некоторые авторы на основании этих бесспорных фактов. Одна из распространенных точек зрения состоит в том, что сами по себе растительные фенолы в биологическом смысле инертны, а их роль и активность сводятся лишь к стабилизации витамина С (отсюда и название для фенольных соединений: витамин C_2).

В принципе разделяя эту точку зрения, Шамрай в последние годы пришел к выводу, что синергизм витаминов С

и Р в животном организме основывается не на стабилизации, а имеет другую природу. Основанием к пересмотру послужили многочисленные факты, свидетельствующие о том, что в крови и других биологических жидкостях в присутствии окислительных ферментов фенольные соединения скорее усиливают окисление (прежде всего пероксидазное). В некоторых органах млекопитающих обнаружен фермент фенолоксидаза, окисляющий простые фенолы в хиноны; последние, в свою очередь, отнимают водород у аскорбиновой кислоты, превращая ее в дегидроаскорбиновую, которая лучше растворима в жирах, быстрее проникает поэтому через биологические мембраны и интенсивнее накапливается в клетках внутренних органов.

Возникло представление о дегидроаскорбиновой кислоте как о транспортной форме витамина С. Исходя из этого представления стимулирующий окисление эффект фенольных соединений, в сущности, сводится к ускоренному накоплению аскорбиновой кислоты в клетках. Все же следует подчеркнуть, что признание существования этого механизма взаимодействия витаминов С и Р не означает отрицания стабилизирующей роли фенольных соединений, осуществляемой без участия ферментов за счет комплексообразования с ионами металлов.

Изложенные данные надежно подтверждают реальное существование синергизма витаминов С и Р и раскрывают его механизмы. Но можно ли, основываясь на этих данных, утверждать, что биологическое действие фенольных соединений ограничивается этим взаимодействием? Такой вывод вовсе не вытекает из сказанного выше, да и многие факты ему противоречат.

Такие фармакологические эффекты фенольных соединений, как действие на пищеварительный тракт, гладкую мускулатуру бронхов, матки, на печень, свертывание крови, как эстрогенный и фотодинамический эффект,— вовсе не свойственны аскорбиновой кислоте. А на функцию щитовидной железы, на злокачественные опухоли и на лучевое поражение фенольные соединения и аскорбиновая кислота действуют противоположным образом. Установлено также, что в условиях достаточного поступления витамина С в организм введение полифенолов не увеличивает его накопления в органах, а биологические эффекты фенольных соединений все же наблюдаются.

Точные и тщательно выполненные на морских свинках-альбиносах эксперименты Ж. Лавойе и Ж. Неймана показали, что однократное введение флавоноидов в неболь-

шой дозе вызывает быстрое и достоверное увеличение прочности капилляров, которое никак нельзя отнести за счет взаимодействия с витамином С. Этот факт можно рассматривать лишь как проявление собственного, чисто фармакологического (а не витаминного) действия фенольных соединений.

Комплексный препарат витаминов С и Р — галаскорбин — действует аналогично другим фенольным препаратам на сердце, сосуды, гладкую мускулатуру кишечника и матки. В то же время его компоненты лишены большинства этих свойств. Понять этот парадокс можно, лишь вернувшись к способу приготовления галаскорбина. Освобождающиеся при горячем щелочном гидролизе таннина гидроксильные группы тут же окисляются с образованием плохо растворимого меланиноподобного поликонденсата, лишенного биологической активности (гидролизованного таннина). В присутствии же аскорбиновой кислоты часть освободившихся при гидролизе фенольных мономеров сохраняет свою активность, что и отличает галаскорбин от его компонентов. При чрезмерно большой длительности горячего гидролиза даже присутствие аскорбиновой кислоты не обеспечивает сохранения активности гидроксилов; такие образцы галаскорбина биологически инертны.

Анализ всей суммы фактов, характеризующих биологическое действие и взаимодействие витаминов С и Р, позволяет утверждать, что синергизм их биологических эффектов реально существует и имеет место как в растениях (где оба витамина содержатся вместе и функционируют содружественно), так и в животных тканях. Однако столь же несомненно, что как витамин С, так и в особенности фенолы имеют свои несовпадающие области биологического действия.

ПОСРЕДНИК — АДРЕНАЛИН

Животные аминофенолы — пирокатехинамины (адреналин, норадреналин, дофамин), подобно большинству растительных фенольных соединений, имеют в своем составе *о*-фенольную, пирокатехиновую конфигурацию атомов. Структурное сходство обусловливает сходство функциональное, биохимическое, является причиной близости и взаимного усиления фармакологических эффектов.

Выдающийся бельгийский биохимик З. М. Бак еще в 1936 г. первым установил, что пирокатехин и пирогаллол усиливают действие адреналина на многие функции орга-

низма млекопитающих: на сокращение мигательной перепонки глаза кошки, на ритмическое сокращение кишечника, на артериальное давление и т. п. В пробирке препараты витамина Р отчетливо тормозили окисление адреналина. В 1940—1942 гг. французский ученый Ж. Лавойе выдвинул гипотезу, что задержка окисления адреналина имеет место и в организме и что в этом именно и состоит механизм действия растительных фенольных (Р-витаминных) веществ.

Во второй половине 40-х годов выяснилось, что адреналин, подобно препаратам витамина Р, обладает капилляроукрепляющим действием. Точнее, не сам адреналин, а один из ранних продуктов его окисления, вероятнее всего адренохром. Во всяком случае, капилляроукрепляющий эффект проявляется через 15—30 мин после введения адреналина. Синтетические производные адренохрома, не действующие на кровяное давление, тем не менее увеличивают прочность сосудов как у морских свинок, так и у людей.

Во всех этих исследованиях влияние растительных фенолов на эффект адреналина рассматривалось как проявление стабилизирующего антиокислительного действия фенольных соединений. И наши данные подтвердили, что при совместном введении в вену с адреналином в дозе 0,015 мг/кг фенолы (галлат натрия, катехины, галаскорбин, пирогаллол) усиливают и продлевают действие адреналина на кровяное давление. Точно так же растительные фенольные соединения (в разведении 1:1000) имитировали действие адреналина на сердце лягушки, на мускулатуру кишечника и матки кролика ($5 \cdot 10^{-4}$). Подобно адреналину в малых дозах (0,001—0,01 мг/кг) фенолы снижали тонус сосудов конечности кошек и собак.

Но и это еще не все — круг сходных и аналогичных фармакологических эффектов растительных и животных фенолов значительно шире. Один из наиболее характерных для введения адреналина метаболических эффектов — гидролиз гликогена с повышением уровня сахара (глюкозы) в крови и моче — может быть воспроизведен при введении в венозное русло растительных фенольных соединений (комплекса катехинов, галаскорбина, рутина, предварительно окисленного натрийгаллата). Только доза растительных фенолов (60—300 мг/кг) для получения соизмеримого эффекта должна превышать дозу адреналина (0,05 мг/кг) по крайней мере в 1000 раз. Неокисленный галлат натрия, как и галловая кислота, эффекта не да-

вал, да и аскорбиновая кислота практически не действовала.

Анализ механизмов адреналиноподобного действия растительных фенольных соединений обнаруживает их сложность. Простая антиокислительная стабилизация циркулирующего или присутствующего в тканях адреналина не единственный и даже не главный из этих механизмов. Наряду с защитой от окисления можно представить себе по крайней мере еще 4 механизма, обеспечивающих такое сходство эффектов. Растительные фенольные соединения могут: 1) стимулировать выход пирокатехинаминов из мозгового вещества надпочечников и из окончаний симпатических нервных волокон; 2) усиливать синтез адреналина; 3) блокировать пути его инактивации (помимо окисления) и 4) оказывать самостоятельное адреналиноподобное действие на клетки и ткани. Попытаемся оценить возможную роль каждого из этих механизмов.

Что касается антиокислительной стабилизации адреналина, то ее механизм легко представить: биофлавоноиды и другие растительные фенолы образуют неактивные комплексы с ионами меди, железа и других металлов как свободными, так и функционирующими в составе ферментных систем. Но этим механизмом нельзя объяснить действие фенолов на сахар крови: ведь такие мощные антиоксиданты, как аскорбиновая кислота, галлат натрия и галловая кислота, эффекта не дали.

Из остальных механизмов стимуляцию синтеза адреналина мы не рассматривали; не исключено, что она также имеет место, но для проявления этого механизма нужно время гораздо большее, чем требуется для проявления действия на сердце, сосуды, сахар крови, гладкую мускулатуру и т. п.

Чтобы выяснить возможность выброса пирокатехинаминов в кровь из надпочечников, был поставлен специальный опыт. Через 30 мин после введения в брюшную полость крыс предварительно окисленного натрийгаллата содержание в надпочечниках адреналина снизилось на 28%, норадреналина — на 45%. Одновременно выросло их содержание в селезенке. Через 90 мин наблюдался возврат к норме. Значит, под влиянием растительных фенолов действительно происходит выброс пирокатехинов из надпочечников в кровь. За счет этого выброса и может повыситься уровень сахара в крови. Еще один опыт подтвердил вероятность такого опосредованного действия фенолов на сахар крови. Если перед введением фенолов, за 30 мин,

ввести крысам дигидроэрготоксин, препарат, блокирующий действие адреналина на сахар крови, он блокирует и действие фенолов. Если у крыс предварительно удалить надпочечники, то введение галлата натрия вызывает лишь слабое повышение уровня глюкозы в крови, да и развивается оно спустя 1,5 ч. Все эти опыты убеждают, что введение растительных фенольных соединений действительно стимулирует выход адреналина в кровь и что этим в основном и объясняется повышение уровня сахара крови.

Окисление циркулирующего адреналина может задерживаться растительными фенольными соединениями, выступающими в роли простых антиоксидантов. Но в тканях фенолы, точнее, продукты их окисления (хиноны) могут выступать в качестве стимуляторов и даже катализаторов окисления адреналина. В присутствии этих катализаторов окислительный (хиноидный) путь превращений адреналина, обычно занимающий незначительное место, выдвигается на первые роли.

Но этот путь превращений нельзя рассматривать как простую инактивацию. Продукты окисления адреналина в организме — дегидроадреналин, адренохром, адренолютин и др.— обладают собственной значительной биологической активностью и вносят свой вклад в суммарный эффект пирокатехинаминов. Хиноидный путь превращений адреналина вернее рассматривать не как инактивацию, а как превращение в другие активные продукты. И вполне вероятно, что и адреналин, подобно аскорбиновой кислоте и растительным фенолам, функционирует в организме как целостная окислительно-восстановительная система. Во всяком случае, удалось зарегистрировать существование семихинонных радикалов адреналина, и не только в пробирке, но и в организме, в ткани надпочечников. Так изучение механизма действия растительных фенолов косвенно проливает свет на механизм действия их животных аналогов.

Близость физиологических и фармакологических эффектов животных и растительных фенолов несомненна. Она охватывает область действия на гладкую мускулатуру матки, сосудов, бронхов, кишечника, на проницаемость и прочность капилляров, на свертывание крови, на кору надпочечников и на токсичность гистамина. Растительные фенолы, подобно адреналину, обладают антимитотическим, противолучевым и противоопухолевым действием. Сходно действуют они и на сердечную мышцу, на внутрисердечное кровообращение и тонус коронарных сосудов.

Но есть и различия. Это, во-первых, различия количественные: тот же эффект, что адреналин, растительные фенолы дают в дозах, в 100—1000 раз больших, чем пирокатехинамины. Есть, во-вторых, и качественные различия. Адреналин и норадреналин специфически повышают артериальное давление; растительные фенолы даже в больших дозах такого эффекта не дают. Адреналин в отличие от растительных фенолов угнетает желчеотделительную функцию печени и стимулирует работу щитовидной железы.

Однако по сравнению с многообразием сходных и одинаковых эффектов эти различия носят все же второстепенный характер. Разносторонняя близость животных и растительных фенолов — близость структурная, химическая, биохимическая — имеет, очевидно, глубокую основу: как растения и животные произошли от общего корня, так и фенольные вещества растений и животных, быть может, тоже имеют общего химического предка. Отсюда и такая глубокая близость их действия.

ФЕНОЛЫ В ОБМЕНЕ АЦЕТИЛХОЛИНА

Ацетилхолин — одно из самых важных биологически активных веществ. Его вырабатывают окончания нервных волокон и отростков. В местах контактов нервных клеток между собой и двигательных нервных окончаний с мышцами именно ацетилхолин играет роль переносчика нервного возбуждения, посредника между клетками — медиатора. В организме человека, в его мозгу, нервных ядрах существуют и работают десятки миллиардов нервных клеток. Каждая из них соединена с 150—200 других клеток. И почти во всех этих нервных и нервно-мышечных контактах перенос нервного возбуждения осуществляет ацетилхолин.

Роль медиатора чрезвычайно важна и не менее сложна: количество выделившегося ацетилхолина должно быть очень малым, чтобы возбуждение не «разлилось» слишком широко. Кроме того, выделившаяся порция медиатора должна очень быстро разрушиться, иначе вместо передачи одиночного нервного импульса получится длительное судорожное сокращение мышцы. Поэтому обязательным спутником ацетилхолина, его «тенью», неотступно его сопровождающей, является фермент холинэстераза, разрушающий медиатор. Точнее, таких ферментов несколько. Они есть и в нервной системе, и в сыворотке крови, и в ее клетках.

Адреналин — физиологический антагонист ацетилхолина. Если первый расслабляет гладкую мускулатуру, то последний ее тонизирует. Но вот что удивительно. Адреналин угнетает активность холинэстераз и тем способствует «включению» и усилению действия своего антагониста — ацетилхолина. Галлат натрия и другие растительные фенолы, ингибирующие активность большого количества различных ферментных систем, тормозят и работу холинэстераз, причем делают это совершенно независимо от адреналина. По нашим данным, тормозящее действие галлата натрия одинаково распространяется на холинэстеразную активность сыворотки крови, эритроцитов, печени и мозга (так называемого гипоталамуса).

Наряду с собственным прямым действием на ферменты, разрушающие ацетилхолин, растительные фенолы могут угнетать их активность и опосредованно, усиливая действие адреналина. Оба механизма в сумме дают усиление и продление эффекта ацетилхолина,— вещества, обладающего очень сильным и разносторонним физиологическим действием. Защищая ацетилхолин от разрушения холинэстеразами, растительные фенольные соединения тем самым включают еще один механизм опосредованного действия на организм млекопитающих и человека. Возможно, что наблюдающееся при введении очень больших токсических доз фенолов двигательное возбуждение животных с переходом в судороги как раз и является следствием усиления физиологических эффектов ацетилхолина.

ДЕЙСТВИЕ ФЕНОЛОВ НА ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

При рассмотрении механизмов противовоспалительного действия фенолов уже шла речь об опосредующей роли в этом механизме эндокринного звена — гипофиза и надпочечников (их коры и мозгового вещества). Этот механизм имеет и более широкое значение. Многие из проявлений биологической активности фенольных соединений обусловлены неспецифической стресс-реакцией, развивающейся в результате стимуляции системы гипофиз — кора надпочечников. Она проявляется в уменьшении вилочковой железы (тимуса) у молодых подопытных животных, в увеличении уровня свободных 17- и 11-оксикортикостероидов в крови, в утолщении коркового вещества надпочечников и в уменьшении содержания в нем холестерина и аскорбиновой кислоты (расходующихся в про-

цессе синтеза гормонов). Показателями стимуляции коры надпочечников являются также увеличенное выведение с мочой 17-кетостероидов и 17-кетокортикоидов, накопление в мышцах и печени гликогена — запасного полисахарида, животного крахмала.

Галаскорбин наряду с флавоноидами и другими фенольными соединениями тоже увеличивает содержание гликогена. И в этом случае наиболее вероятным посредником являются глюкокортикоиды. Аналогично действует, по нашим данным, и натриевая соль галловой кислоты.

Заметное влияние фенольные соединения оказывают также на функцию щитовидной железы. Гормоны этой железы, прежде всего тироксин, выполняют в организме роль регуляторов окислительного и энергетического обмена. Гиперфункция щитовидной железы (тиреотоксикоз, Базедова болезнь) сопровождается более или менее резким усилением обменных процессов, повышенной нервной возбудимостью, усиленным накоплением радиоактивного йода щитовидной железой. Для пониженной функции щитовидной железы (миксэдемы) характерны замедление обмена, слизистый отек подкожной клетчатки, пониженная и замедленная функция нервных центров. Введенный в организм радиоактивный йод накапливается тканью щитовидной железы слабо. При врожденной недостаточной функции щитовидной железы наблюдается резкое замедление ростовых процессов, развивается карликовость (так называемый тиреоидный нанизм) с нарушением пропорций тела и умственным недоразвитием (кретинизм).

О влиянии фенольных соединений на функцию щитовидной железы свидетельствуют довольно многочисленные данные. Прежде всего авитаминоз P и C (скорбут) сопровождается увеличением активности щитовидной железы. Дача препаратов витамина P (в отдельности и совместно с витамином C) приводит к нормализации накопления радиоактивного йода, что является объективным показателем фукции железы.

Большие дозы катехинов и других препаратов витамина P вызывают некоторое угнетение щитовидной железы даже на фоне нормальной и несколько пониженной их функции. Аскорбиновая кислота в этом случае действовала противоположным образом. Следовательно, фенолы на щитовидную железу действуют самостоятельно. Антитиреоидным действием обладают не только катехины, флавонолы и другие P-витаминные фенолы в чистом виде, но и

содержащие их в значительном количестве растительные продукты (некоторые сорта капусты, бобовые).

Но, тормозя функцию щитовидной железы, фенольные соединения (в частности, галаскорбин) стимулируют энергетические процессы в тканях, особенно на фоне угнетения или нарушения этих процессов. Это кажущееся противоречие (ведь угнетение продукции тироксина должно, казалось бы, давать противоположный эффект) удалось разрешить киевскому биохимику Л. Ф. Хомицкой. Прежде всего задержка накопления меченого йода щитовидной железой наблюдается уже через 3 суток введения галаскорбина. Однако при этом синтез тиреоидных гормонов существенно не нарушается, газообмен и потребление кислорода также; лишь выход в кровь тироксина становится меньше; одновременно ослабляется процесс использования запасного гликогена, вызываемый тироксином. Если предварительно ввести подопытным животным сильный ингибитор функции щитовидной железы — 6-метилтиоурацил, то на этом фоне галаскорбин даже увеличивает поглощение кислорода и использование фосфатов (участвующих в биосинтетических процессах). Все эти факты находят наиболее простое и естественное объяснение, если представить себе, что фенольные соединения усиливают обменные процессы в тканях, а снижение функции щитовидной железы носит вторичный, компенсаторный характер.

Половые железы млекопитающих также в известной мере находятся под влиянием и контролем фенольных соединений. Выраженной эстрогенной активностью обладают изофлавоны генистеин, его гликозид генистин, даидзеин, биоханин А, прунетин, иридин, ононин и др. В малых дозах эти препараты ускоряют наступление состояния эструса (течки) у самок крупного и мелкого рогатого скота, способствуя их размножению. При увеличении доз изофлавонов чаще наступают спонтанные аборты и состояние бесплодия. Присутствие генистеина в некоторых сортах клевера явилось причиной абортов у скота, маточных кровотечений. Наряду с изофлавонами эстрогенной активностью обладают кумарины, фурокумарины (псорален и ангелицин), некоторые хиноны. Из растительных источников фитоэстрогенной активностью обладают экстракты солодки, клевера, граната.

В таких гормонозависимых органах женщин, как матка и молочная железа, содержатся белковые структуры, являющиеся местом приложения действия собственных

эстрогенных гормонов,— это периферические рецепторы эстрогенов. Взаимодействие с ними и определяет эффект действия половых гормонов. Фенольные соединения, реагирующие с эстрогенными рецепторами, сами проявляют гормоноподобную эстрогенную активность. Однако в тех случаях, когда в структуру изофлавонных эстрогенов вносятся изменения, может сложиться такая ситуация, когда препарат еще сохраняет способность реагировать с эстрогенными рецепторами, но в силу внесенных структурных изменений не проявляет уже заметной гормональной активности. Такие препараты ведут себя как антиметаболиты, препятствуя взаимодействию собственных эстрогенов организма с соответствующими периферическими рецепторами.

В комплексном лечении генерализованного рака молочной железы, в особенности у сравнительно пожилых женщин, значительное место занимают гормональные методы терапии. В последние годы с довольно большим успехом для лечения этой группы больных применяется препарат тамоксифен — производное кумарина. Он непосредственно реагирует с эстрогеновыми рецепторами и в определенных условиях проявляет признаки очень слабой эстрогенной активности.

При длительном введении больным распространенным раком молочной железы тамоксифен примерно в одной трети случаев дает выраженный терапевтический эффект. Зависит эффективность лечения тамоксифеном главным образом от наличия и количества эстрогенных рецепторов в опухолевой ткани. При их отсутствии лечение тамоксифеном неэффективно. И наоборот, чем больше этих мишеней действия препарата содержится в ткани опухоли, тем значительнее лечебный эффект. В настоящее время разработаны лабораторные методы определения наличия эстрогенных рецепторов в тканях, что позволяет более точно и целенаправленно отбирать контингенты больных для лечения эстрогенами или антиэстрогенами.

Производные дезоксибензоена, близкие по структуре к генистеину, обладают противозачаточной эффективностью и могут использоваться с этой целью. Здесь могут быть использованы и другие особенности биологического действия фенольных соединений. Так, известно, что для осуществления зачатия, т. е. слияния ядер мужской и женской половых клеток (гамет), необходимо, чтобы спермий преодолел препятствие в виде оболочки яйцеклетки. Для этого спермий располагает и специальным оружием — ак-

тивным ферментом гиалуронидазой, прокладывающим дорогу головке спермия с наследственной информацией, содержащейся в составе хромосом ядра.

Антигиалуронидазная активность флавоноидов и некоторых других фенольных соединений также может быть использована для получения противозачаточного эффекта, причем аскорбиновая кислота может выступить в качестве синериста фенолов. Спермицидным действием (т. е. способностью разрушения спермиев) обладают те из флавоноидов, которые в силу особенностей своей структуры могут образовывать в биологических жидкостях хиноны, причем существует даже прямая зависимость между хинонообразованием и гибелью спермиев. Сочетание антигиалуронидазного и спермицидного действия превращает флавоноиды в довольно активные противозачаточные средства.

Таким образом, растительные фенольные соединения оказывают воздействие на различные звенья эндокринной системы: на гипофиз (его переднюю долю), на кору и мозговое вещество надпочечников, на щитовидную железу и половые железы. Это воздействие опосредованно расширяет биологические возможности растительных фенольных соединений, увеличивает сферу их приложения в организме млекопитающих и перспективы их использования в профилактике и лечении болезней человека.

ВЛИЯНИЕ НА ОБМЕН КИСЛОРОДА

В организме млекопитающих и человека существует сложная, но совершенная и надежно работающая система снабжения организма, каждой его клетки кислородом. Она включает дыхательные пути, легкие с их огромной поверхностью контакта воздуха с кровью через тончайшие мембраны легочных пузырьков — альвеол; кровь с замечательным механизмом транспорта кислорода гемоглобином эритроцитов; наконец, систему тканевых и внутриклеточных окислительно-восстановительных ферментов.

Способность растительных фенольных соединений угнетать активность большинства оксидаз (исключение составляет лишь пероксидаза) означает, что при их введении должны уменьшаться потребление кислорода тканями, а значит, и общая интенсивность окислительных процессов в организме. Показателями последней являются потребление кислорода при дыхании и температура тела.

Как показали наши исследования, под влиянием введения галлата натрия в дозе 300 мг/кг потребление кисло-

рода крысами снижается на 30—35%, но это снижение кратковременно и уже через сутки сменяется восстановлением. Температура тела крыс под влиянием галлата натрия не изменяется. Пропилгаллат (60 мг/кг), вызывающий у животных снижение артериального давления, снижает на 2,0° С и температуру тела крыс с восстановлением через 3 ч.

Напряжение кислорода в органах кроликов и кошек (в селезенке и печени) и их температура при введении галлата натрия не изменялись.

Конечно, эти результаты, полученные при введении нетоксичной соли галловой кислоты, нельзя распространять на другие растительные фенольные соединения. По-видимому, более токсичные соединения, оказывающие более сильное влияние на ферменты тканевого дыхания и на артериальное давление, могут вызывать и более существенные изменения кислородного баланса организма. Об этом можно судить по действию эфиров галловой кислоты. Их более высокая токсичность и депрессорное действие хорошо согласуются со снижением температуры тела и потребления кислорода.

* * *

В целом сумма экспериментальных данных и клинических наблюдений, накопленных за длительный период изучения растительных фенольных соединений, говорит об очень широком и разнообразном их действии на организм человека и животных. Можно говорить о реальном существовании трех основных направлений биологического действия фенолов растений при их поступлении в животный организм. Это, во-первых, прямое и непосредственное воздействие на клетки, органы и ткани, точнее, на клеточные и сосудисто-тканевые мембраны, на клетки гладкой мускулатуры, а внутри клеток — на белки (особенно ферментные), нуклеиновые кислоты, на липиды мембран. Во-вторых, это воздействие на обмен биологически активных веществ — аскорбиновой кислоты, адреналина, ацетилхолина, кислорода. Наконец, в-третьих, это воздействие на системы нейроэндокринной регуляции — гипофизо-адреналовую, симпатико-адреналовую, холинэргическую системы. Некоторые группы фенольных соединений действуют, кроме того, на свертывание крови, на чувствительность кожи к свету, на физиологическую систему соединительной ткани и обусловленные ею реакции (например, воспаление).

Все эти направления действия фенолов, разумеется, тесно связаны между собой, переходят друг в друга и обусловливают в своей совокупности картину широкого, почти всестороннего влияния фенольных соединений на организм животных и человека. Но при всем разнообразии проявлений биологической активности этих веществ в самой глубокой основе лежит их способность к обратимому окислению с образованием таких активных продуктов, как семихинонные радикалы и хиноны. Эта особенность действия роднит растительные фенолы с их животными аналогами — пирокатехинаминами, с аскорбиновой кислотой и некоторыми другими окислительно-восстановительными системами — и, вероятно, в известной мере обусловливает их связь и взаимодействие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оглянемся назад, читатель, на совместно пройденный путь. Фенольные соединения, надо это признать, заслуживают внимания и изучения как в силу всеобщности их распространения в органическом мире, так и ввиду участия в важнейших жизненных процессах.

В растительном царстве большое число и структурное разнообразие фенолов вполне соответствуют их роли в таких важных и ответственных процессах, как рост растений, обмен веществ, избирательное поглощение лучей солнца, как структурная, опорная и защитная функции.

Фенольные вещества животных немногочисленны. Но уменьшение числа вариантов структуры сравнительно с миром растений с лихвой компенсируется высокой физиологической активностью, участием в важнейших обменных процессах и в их регуляции (в качестве медиаторов, гормонов, коферментов).

Между растительными и животными фенолами, очевидно, с очень давних времен сформировалась глубокая эволюционно-генетическая преемственная связь. Она состоит, с одной стороны, в отборе, в ходе эволюции животного мира, из массы структурных вариантов сравнительно немногих соединений, наиболее пригодных для выполнения названных специализированных функций. С другой стороны, эта связь существует непрерывно, постоянно возобновляется в систематическом непрерывном влиянии поступающих в наш организм растительных фенолов — компонентов пищи. Пища в этом смысле выступает в качестве моста, прочно связывающего в одно целое два основных царства органического мира.

Самые важные и относительно наиболее изученные физиологические и фармакологические эффекты растительных фенолов — это уплотнение (уменьшение проницаемости и увеличение прочности) клеточных и сосудисто-тканевых барьеров — Р-витаминное действие и расслабление гладкомышечных образований (стенки кишечника, желудка, бронхов, сосудов, желчевыводящих путей) — спазмолитический эффект.

В сущности, большинство проявлений биологической активности растительных фенолов можно рассматривать как проявления этих двух основных эффектов. К ним следует добавить такие весьма важные механизмы биологической активности фенолов, как воздействие на нуклеиновые кислоты и функции генетического аппарата клеток, на бел-

ки и ферментные системы, на железы внутренней секреции и регуляторные системы организма.

Если обратить внимание на еще более глубокие корни биологической активности фенолов, то они, как мы могли неоднократно убедиться на протяжении этой книги, имеют химическую природу и непосредственно вытекают из особенностей строения этих соединений. Успехи биохимии и молекулярной биологии середины XX в. сделали общепризнанным и даже тривиальным положение о молекулярном субстрате, молекулярных механизмах жизненных функций. Биологическое действие фенольных соединений внутренне обусловлено их молекулярной структурой и физико-химическими свойствами. Это, во-первых, способность к легкой ступенчатой отдаче электронов, во-вторых, наличие фенольных гидроксильных групп.

И наконец, самое глубокое и интегральное свойство этих соединений, вытекающее из их физико-химических особенностей и, в свою очередь, определяющее практически все проявления их биологической активности, — это функционирование в виде системы фенол—семихинон—хинон. Конечно, существуют фенольные соединения, лишенные в силу особенностей их структуры способности к хинонообразованию. Но их биологическое действие от этого серьезно уменьшается как в объеме, так и в выраженности.

Сегодня благодаря знанию биохимических механизмов можно представить себе в самых общих чертах последовательность процессов, начинающихся с поступлением растительных фенольных соединений в организм и завершающихся развитием того или иного биологического эффекта. Это существенное достижение не исключает, однако, наличия неясных и попросту неизученных моментов.

Самый важный пробел в наших знаниях судьбы и роли растительных фенолов в животном организме с неизбежностью вытекает из отсутствия специфических и точных методов обнаружения фенольных соединений в тканях и жидкостях организма. В большей мере поэтому остается неразрешенным принципиальной важности вопрос, обладают ли растительные фенолы свойствами истинного витамина, используются ли они для построения физиологически активных веществ животного организма.

Наука о фенолах еще очень молода, ей предстоит нелегкий, но захватывающе интересный путь, впрочем, как и всякой науке.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Основные группы флавоноидных соединений

Строение C_3 - фрагмента	Наименование группы	Основные представители	
		Название	Расположение гидроксильных групп в кольцах А и В
A; O; CH—B; CH—OH; CH_2	Катехины (флаван-3-олы)	Катехин Галлокатехин	5, 7, 3', 4' 5, 7, 3', 4', 5'
A; O; CH—B; CH—OH; CH; OH	Лейкоантоцианидины (флаван-3,4-диолы)	Лейкоантоцианидин Лейкодельфинидин	5, 7, 3', 4' 5, 7, 3', 4', 5'
A; CH_2—B; CH_2; C; O	Дигидрохалконы	Флоретин 3-Оксифлоретин	4, 2', 4', 6' 3, 4, 2', 4', 6'
A; CH—B; CH; C; O	Халконы	Изоликвиритигенин Бутеин	4, 2', 4' 3, 4, 2', 4'
A; O; CH—B; C—OH; CH	Антоцианидины	Пеларгонидин Цианидин Дельфинидин	5, 7, 4' 5, 7, 3', 4' 5, 7, 3', 4', 5'
A; O; CH—B; CH_2; C; O	Флаваноны (дигидрофлавоны)	Нарингенин Эриодиктиол	5, 7, 4' 5, 7, 3', 4'

Окончание

Строение C_3-фрагмента	Наименование группы	Основные представители	
		Название	Расположение гидроксильных групп в кольцах А и В
O A CH—B CH—OH C O	Флаванонолы (дигидрофлавонолы)	Фустин Дигидрокемпферол Дигидрокварцетин	7, 3', 4' 5, 7, 4' 5, 7, 3', 4'
O A C=CH—B C	Ауроны	Сульфуретин Ауреузидин	6, 3', 4' 4, 6, 3', 4'
O A C—B CH C O	Флавоны	Апигенин Лютеолин	5, 7, 4' 5, 7, 3', 4'
O A C—B C—OH C O	Флавонолы	Кемпферол Кверцетин Мирицетин	5, 7, 4' 5, 7, 3', 4' 5, 7, 3', 4', 5'

ЛИТЕРАТУРА

Апитерапия сегодня. Бухарест: Апимондия, 1982. 88 с.

Балицкий К. П., Воронцова А. П. Лекарственные растения и рак. Киев: Наук. думка, 1982. 375 с.

Барабой В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. Киев: Наук. думка, 1976. 260 с.

Барабой В. А. Солнечный луч. М.: Наука, 1976. 241 с.

Барабой В. А., Киричинский Б. Р. Ядерные излучения и жизнь. М.: Наука, 1972. 232 с.

Блажей А., Шутый Л. Фенольные соединения растительного происхождения. М.: Мир, 1977. 240 с.

Губергриц М. Я., Кирсо У. Э., Паальме Л. П. Превращения канцерогенных веществ в биосфере. М.: Знание, 1975. 64 с.

Запрометов М. Н. Основы биохимии фенольных соединений. М.: Высш. шк., 1974. 214 с.

Зелепуха С. И. Антимикробные вещества растений, употребляемых в пищу. Киев: Наук. думка, 1973. 192 с.

Канунго М. Биохимия старения. М.: Мир, 1982. 294 с.

Лукнер М. Вторичный метаболизм у микроорганизмов, растений и животных. М.: Мир, 1979. 548 с.

Матусис И. И. Витамины и антивитамины. М.: Сов. Россия, 1975. 238 с.

Мариковский П. И. Насекомые защищаются. М.: Наука, 1977. 200 с.

Мгалоблишвили С. К., Цуцунава А. Я. Чай и медицина. Батуми: Сабчота Аджара, 1975. 88 с.

Метлицкий Л. В. Биохимия плодов и овощей. М.: Экономика, 1970. 272 с.

Патури Ф. Растения — гениальные инженеры природы. М.: Прогресс, 1982. 272 с.

Пикок Т. Электронные свойства ароматических и гетероциклических молекул. М.: Мир, 1969. 202 с.

Полинг Л. Витамин С и здоровье. М.: Наука, 1974. 80 с.

Походенко В. Д., Белодед А. А., Кошечко В. Г. Окислительно-восстановительные реакции свободных радикалов. Киев: Наук. думка, 1977. 276 с.

Райнботе Х. Тайна растений. М.: Знание, 1979. 208 с.

Розанцев Э. Г. Химия старения организма. М.: Знание, 1978. 62 с.

Рубин Б. А., Арциховская Е. В. Биохимия и физиология иммунитета растений. М.: Высш. шк., 1968. 414 с.

Садыков А. С. Химия среднеазиатской флоры. М.: Знание, 1973. 64 с.

Сало В. М. Зеленые друзья человека. М.: Наука, 1975. 272 с.

Свободные радикалы в биологии. М.: Мир, 1979. Т. 1, 2.

Семенов А. А. Природные противоопухолевые соединения. Новосибирск: Наука, 1979. 223 с.

Тихонов А. И., Сало Д. П. Лечебные свойства прополиса. Киев: Здоровье, 1977. 72 с.

Шретер А. И. Поиски и изучение новых лекарственных растений. М.: Знание, 1980. 64 с.

Эмануэль Н. М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М.: Наука, 1977. 416 с.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

СОДЕРЖАНИЕ

60 коп.



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА» ГОТОВИТСЯ К ПЕЧАТИ КНИГА:

ЗАВАРЗИН Г. А.
Бактерии и состав атмосферы.
10 л. 65 к.

В книге поставлена задача свести воедино разнородные представления из специальных дисциплин, с тем чтобы выявить движущие факторы, приведшие к формированию и поддержанию газовой оболочки Земли. Бактерии, бывшие первыми обитателями Земли, сформировали ее атмосферу, отличную от атмосфер безжизненных планет. Последующая эволюция накладывалась на эту систему, сформированную бактериями, видоизменяя масштабы, но не нарушая установившихся связей и круговорот элементов. Бактерии, обладающие наиболее разнообразными газовыми функциями среди всех живых существ, и в настоящее время продолжают оставаться важнейшим фактором, поддерживающим содержание в атмосфере фотохимически активных соединений — окислов азота, соединений серы, углерода.